



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Medicina Social

Cláudia Regina Garcia Bastos

**Custo-efetividade da tomografia de emissão de pósitron (PET scan)
no diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário na
perspectiva do Sistema Único de Saúde**

Rio de Janeiro

2016

Cláudia Regina Garcia Bastos

Custo-efetividade da tomografia de emissão de pósitron (PET scan) no diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário na perspectiva do Sistema Único de Saúde

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Política, Planejamento e Administração em Saúde

Orientadora: Prof^a. Dra. Rosângela Caetano

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

B237 Bastos, Cláudia Regina Garcia.
Custo-efetividade da tomografia de emissão de pósitron (PET scan) no diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário na perspectiva do Sistema Único de Saúde / Cláudia Regina Garcia. – 2016.

181 f.

Orientador: Rosângela Caetano.

Tese (Doutorado) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Análise custo-benefício – Teses. 2. Tomografia por emissão de pósitrons – Economia – Teses. 3. Neoplasias pulmonares – Diagnóstico – Teses. 4. Nódulo pulmonar solitário – Diagnóstico – Teses. I. Caetano, Rosângela. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 336.532.1:616.24-006

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Cláudia Regina Garcia Bastos

Custo-efetividade da tomografia de emissão de pósitron (PET scan) no diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário na perspectiva do Sistema Único de Saúde

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Política, Planejamento e Administração em Saúde

Aprovada em 31 de maio de 2016.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo
Universidade Federal de São Paulo. Faculdade de Medicina

Prof.^a Dra. Marisa Silva Santos
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Prof. Dr. José Ueleres Braga
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Ruben Araújo de Mattos
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof.^a Dra. Rosângela Caetano
Instituto de Medicina Social - UERJ

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese a todos aqueles que acreditam que podem fazer a diferença no mundo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus, Nosso Senhor Jesus e a Maria, mãe de Deus, por todo o amparo nesse importante momento acadêmico. Confesso que cada vez que me especializo na Academia, tenho mais certeza da presença de Deus, em todas as obras.

Primeiro por proporcionar a um ser sedento de conhecimento, a oportunidade de avançar, sem limites nessa busca. Segundo por colocar pessoas que tornam esse processo, que para muitos seriam desafios cruéis, em desafios possíveis.

Sem dúvida a Prof. Dra. Rosângela Caetano é uma dessas pessoas.

Ensina por vocação, mais do que a simples formalidade dos conteúdos acadêmicos, mas sim o que de fato é importante para a vida, vida essa que não cessa durante o período acadêmico. Me esforcei nesse período para compreender que o sucesso vem como fruto de muito esforço, mas sempre acompanhado de solidariedade, paciência e uma dose de amor e companheirismo. Essas lições sempre estarão gravadas em meu ser. A competência, conhecimento, e genialidade são outras características ímpares, dessa orientadora que ocupa um lugar de destaque no meu campo pessoal, como amiga. Pois amigo é aquele que ama, cuida, insiste e torce pelo sucesso, e é nesse pequeno espaço que agradeço por tornar-me mais robusta, do que eu imaginava que era.

Se não agradecer à minha família, corro o risco de não entrar em casa. Sem dúvida, a maior expressão de amor, tive de vocês quatro: Rogério, o esposo dos sonhos, que sempre incentivou tudo que eu quis, mesmo sabendo do grande esforço que seria para ambos, a tentativa da realização desses sonhos. Camila, minha linda e querida filha, muito parceira, que com sua clareza e sensibilidade, me incentivou nesse longo percurso. Meu filho Bernardo, que foi nesse processo final, meu primeiro estagiário, realizando com excelência todas as tarefas relativas à organização da pesquisa e até discutindo em muitos momentos, questões tão específicas do meu tema, que me aquecia o coração, com a certeza do seu sucesso, em qualquer área do seu interesse. Por fim à Clara, minha caçula, luz da minha vida, que sempre me deu a certeza de que eu estava no caminho certo, por querer contribuir com a sociedade. À vocês, informo que estou de volta!

Agradeço imensamente ao César e Lucas, marido e filho da Rose, por todo apoio, e por todo tempo dela que roubei de vocês. Obrigada!

Por justificada falta de espaço, amplio meus agradecimentos à toda minha família, aos meus amigos e aos meus colegas de trabalho, e à direção do Conselho Regional de Farmácia do estado do Rio de Janeiro — CRF-RJ — que desde o ano de 2011 (antes de eu fazer a prova do doutorado) até a presente data, acompanham essa caminhada acadêmica.

E por fim a toda a estrutura do Governo que desde a minha graduação, especialização, mestrado e agora doutorado se faz presente na minha vida. Em especial aos professores do IMS/UERJ, funcionários da recepção, da informática, da biblioteca, em especial à bibliotecária Joice Soltosky Cunha, pela valiosa colaboração na revisão normativa e na confecção da ficha catalográfica. Meus agradecimentos ainda são extensivos às queridas funcionárias da secretaria, e da manutenção que sempre, em todos os momentos sempre estavam disponíveis e atenciosas para ajudar-me.

Acrescento ainda o carinho e apoio de todos os colegas da pós-graduação do IMS, em especial aos do grupo de pesquisa da Prof^a Rose, e à colega de doutorado Aline Navega Biz por participar da discussão do modelo, colaborar com o desenho, principalmente na parte do *treeage*, meu abraço imenso, e que tenha a certeza que estarei sempre por perto, à espera da oportunidade para retribuir sua parceria. Agradeço por fim também à Rafaela Borges Loureiro, que nos momentos finais desse percurso, também de forma muito intensa, me incentivou, e se colocou à disposição para as discussões sobre a metodologia, e que muito me impulsionou na conclusão dessa tese.

E agradeço a banca da minha qualificação, formada pelos Professores Denizar Vianna de Araújo, Marisa Silva Santos e Ruben Araújo de Mattos que contribuíram de forma importante com suas observações na construção do modelo aqui apresentado, bem como na participação na banca de defesa da tese. Desejo que seus horizontes sejam sempre ampliados, e que continuem colaborando com a formação de novos acadêmicos. Meus agradecimentos sinceros e extensivos à banca suplente, formada pelos professores Rondineli Mendes da Silva e Paulo Henrique Almeida Rodrigues, que gentilmente aceitaram o convite, e por fim, ao professor José Ueleres Braga, que aceitou ser o leitor da tese, e também participante da banca, que é outro Mestre que aprendi a admirar ao longo do curso.

(...) meu caro Lucílio, trata de viver cada dia como se fosse uma vida inteira. O homem que está assim preparado, aquele que viveu cada dia de sua vida plenamente, está tranquilo. Mas quem vive na esperança do amanhã, deixa escapar o presente.

Sêneca

RESUMO

BASTOS, Cláudia Regina Garcia. *Custo-efetividade da tomografia de emissão de pósitron (PET scan) no diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário na perspectiva do Sistema Único de Saúde*. 2016. 181f. Tese Doutorado em Saúde Coletiva — Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2016.

Nódulos pulmonares solitários de origem indeterminada representam ainda um desafio clínico contemporâneo. A rápida identificação e ressecção do NPS de etiologia maligna é fundamental tanto para possibilitar melhor sobrevida dos pacientes, como para evitar diagnósticos invasivos desnecessários e complicações cirúrgicas potenciais em indivíduos com lesões benignas. O PET scan tem sido apontado como uma ferramenta diagnóstica útil para melhorar o processo diagnóstico desses nódulos. Avaliou-se a custo-efetividade da adição da tomografia de emissão de pósitrons (^{18}F FDG-PET-TC) à rotina diagnóstica com biópsia por punção aspirada com agulha fina (PAAF) rotineiramente utilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), para o diagnóstico diferencial do Nódulo Pulmonar Solitário (NPS). O modelo analítico de decisão representou uma coorte hipotética de indivíduos do sexo masculino, com 60 anos de idade, tabagistas, apresentando NPS sólido indeterminado, de 8-30mm de diâmetro e localização periférica, em lobo superior, sem calcificação, espículas, linfonodos mediastinais aumentados ou evidência de metástases à distância, e com risco de malignidade intermediário (5-65%). A estratégia convencional de detecção foi comparada à adição da ^{18}F FDG-PET-TC. O horizonte temporal compreendeu todo o período de vida dos indivíduos da coorte. Utilizou-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde como financiador do sistema e, como medida de efetividade, os anos de vida ganhos (AVG) diagnosticados pela inclusão da PET. Foram considerados apenas os custos médicos diretos, os quais incluíam os custos dos procedimentos diagnósticos, dos procedimentos cirúrgicos e do manuseio das complicações relacionadas aos procedimentos utilizados. Custos e benefícios foram descontados em 5%. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (univariada e bivariada) e probabilística. O uso da ^{18}F FDG-PET-TC resultou em 10,1 anos de vida ganhos (AVG), mas a um custo adicional de R\$16.153.000,00, resultando em uma razão de custo efetividade incremental descontada de R\$ 1.596.306,93 por ano de vida ganho. Os parâmetros de maior impacto na análise univariada foram taxa de pneumotórax, complicações e morte por lobectomia por toracotomia aberta e sobrevida do paciente com estadió T1N0M0, mas os resultados foram robustos e sistematicamente elevados frente a ampla faixa de variações testadas nestas análises de sensibilidade e na análise probabilística. Os custos da adição da PET-TC mostraram-se significativos, e o resultado não viabiliza seu uso em escala nacional na rede pública de saúde, devido ao pequeno benefício adicional considerando o elevado custo adicional.

Palavras-chave: Custo-efetividade. Tomografia de emissão de pósitron. ^{18}F -FDG-PET/TC. Câncer de pulmão. Nódulo Pulmonar Solitário.

ABSTRACT

BASTOS, Cláudia Regina Garcia. Cost-effectiveness of positron emission tomography (PET scan) in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodule in the context of the Unified Health System. 2016. 181f. Tese Doutorado em Saúde Coletiva —Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2016.

Solitary pulmonary nodules of unknown origin still represent a contemporary clinical challenge. Rapid identification and resection of malignant etiology of SPN is essential both to enable better patient survival, as to avoid unnecessary invasive diagnostic and potential surgical complications in patients with benign lesions. The PET scan has been suggested as a diagnostic tool useful for improving the diagnostic process of these nodules. We evaluated the cost-effectiveness of the addition of Positron Emission Tomography (^{18}F FDG-PET-CT) to diagnostic routine with Fine-Needle Aspiration Biopsy (FNAB) routinely used by the Unified Health System (SUS) for diagnosis differential Solitary Pulmonary Nodule (SPN). The analytical model of decision represented a hypothetical cohort of males, 60 years of age, smokers, with NPS indeterminate solid, 8-30 mm in diameter and peripheral location in upper lobe without calcification, spicules, mediastinal lymph nodes increased or evidence of distant metastases, and risk of intermediate malignancy (5-65%). The conventional strategy of detection was compared to the addition of ^{18}F FDG-PET-CT. The time horizon understood throughout the lifetime of the cohort. We used the perspective of the Unified Health System and as a measure of effectiveness, the years of life gained (AVG) diagnosed by the inclusion of PET. They considered only the direct medical costs. Costs and benefits were discounted at 5%. The deterministic sensitivity analysis (univariate and bivariate) and probabilistic were realized. Using ^{18}F FDG-PET-CT resulted in 10.1 years of life gained (AVG), at a cost of AVG R\$ 1,599,306.93. The parameters of greater impact in the analysis were: pneumothorax rate, complications and death by lobectomy for open thoracotomy and patient survival with estadioT1N0M0. The costs of adding the PET-CT show is significant, and the result does not achieve its use on a national scale in the public health network, due to the small added benefit considering the high additional cost.

Keywords: Cost-effectiveness. Positron emission tomography. ^{18}F -FDG-PET / CT. Lung cancer. Solitary pulmonary nodule.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Diagrama de tornado representando as variáveis com maior impacto no custo por ano de vida ganho com a adição da PET-TC à estratégia diagnóstica para o NPS indeterminado, de risco intermediário de malignidade.....	133
Gráfico 2 -	Análise de sensibilidade bivariada, avaliando o impacto na RCEI (ordenadas) das diferentes probabilidades de pneumotórax após PAAF (abscissas) e das variações na probabilidade de morte por lobectomia realizada por toracotomia aberta (linhas).....	135
Gráfico 3 -	Análise de sensibilidade bivariada avaliando em conjunto o impacto na RCEI (ordenadas) das diferentes probabilidades de mortalidade operatória na lobectomia por toracotomia aberta (abscissas) e de complicações da lobectomia por toracotomia aberta (linhas).....	136
Gráfico 4 -	Análise de sensibilidade bivariada, avaliando simultaneamente o impacto na RCEI (ordenadas) das diferentes probabilidades de pneumotórax após PAAF (abscissas) e das variações na sobrevida dos pacientes com NPS maligno (linhas)	137
Gráfico 5 -	Análise de sensibilidade bivariada avaliando simultaneamente o impacto na RCEI (ordenadas) das diferentes probabilidades de resultados indeterminados na PAAF de pacientes com NPS maligno (abscissas) e de sobrevida do paciente com NPS maligno (linhas).....	138
Gráfico 6 -	Análise de sensibilidade probabilística: gráfico de dispersão do custo-efetividade das estratégias convencional (baseada no uso da PAAF) e com a adição da PET-TC à estratégia convencional, no diagnóstico do Nódulo Pulmonar Solitário.....	139
Gráfico 7 -	Gráfico de dispersão resultante da simulação de Monte Carlo, para a estratégia de adição da PET-TC <i>versus</i> estratégia convencional baseada na PAAF, para o diagnóstico do Nódulo Pulmonar Solitário.....	140

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Plano de custo-efetividade.....	35
Figura 2 -	Probabilidades de câncer pulmonar e limiares de decisão.....	49
Figura 3 -	Algoritmo Diagnóstico nos Casos de NPS sólido segundo estratificação do risco de malignidade.....	50
Figura 4 -	Algoritmo de Manuseio para indivíduos com NPS de 8 a 30mm de diâmetro.....	52
Figura 5 -	Estratégias sob comparação utilizadas no estudo de custo-efetividade.....	105
Figura 6 -	Estrutura inicial da árvore de decisão.....	177
Figura 7 -	Ramo com punção aspirativa com agulha fina (PAAF).....	178
Figura 8 -	Ramo com cirurgias.....	179
Figura 9 -	Ramo com uso da PET-TC.....	180
Figura 10 -	Seguimento com TC.....	181

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Características distintas das Avaliações em Saúde.....	33
-		
Quadro 2	Diagnóstico Diferencial dos Nódulos Pulmonares Solitários.....	39
-		
Quadro 3	Fatores de risco para câncer pulmonar e risco de malignidade em	
-	pacientes com Nódulo Pulmonar Solitário.....	45
Quadro 4	Cálculo da Probabilidade de Malignidade do Nódulo Pulmonar	
-	Solitário.....	46
Quadro 5	Condutas no Nódulo Pulmonar Solitário de diâmetro até 8 mm....	47
-		
Quadro 6	Performance diagnóstica da PET-TC na diferenciação do Nódulo	
-	Pulmonar Solitário em estudos selecionados.....	84
Quadro 7	Causas de resultados PET-TC falso-positivos e falso-negativos	
-	na caracterização dos Nódulos Pulmonares.....	87
Quadro 8	Descritores e termos de busca utilizados na pesquisa de	
-	avaliações econômicas do uso do PET scan no NPS.....	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros clínicos e de acurácia dos testes diagnósticos para a análise de custo-efetividade.....	117
Tabela 2 - Parâmetros de custos utilizados na análise de custo-efetividade (em R\$ de dezembro de 2015).....	122
Tabela 3 - Custos e efetividade das estratégias diagnósticas para o Nódulo Pulmonar Solitário indeterminado de risco intermediário de malignidade, 10.000 indivíduos.....	125
Tabela 4 - Custo-efetividade das estratégias diagnósticas para o Nódulo Pulmonar Solitário indeterminado de risco intermediário de malignidade.....	126
Tabela 5 - Custo-efetividade das estratégias diagnósticas para o Nódulo Pulmonar Solitário indeterminado de risco intermediário de malignidade, considerando variadas taxas de desconto aplicadas aos custos e resultados em saúde.....	127
Tabela 6 - Custo-efetividade das estratégias diagnósticas para o NPS indeterminado, de risco intermediário de malignidade, considerando uso de acesso cirúrgico por CTVA em 20% dos casos.....	129
Tabela 7 - Análise de sensibilidade determinística univariada das variáveis que mais contribuem para a variabilidade no resultado da razão de custo-efetividade da adição da PET-TC à estratégia convencional ao diagnóstico do NPS.....	132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

¹⁸ FDG	F ¹⁸ -fluoro-2-desoxi-D-glicose
¹⁸ FDG-PET	Tomografia de emissão de pósitrons com o radioisótopo ¹⁸ FDG
¹⁸ FDG-PET/TC	Tomografia de emissão de pósitrons híbrida com Tomografia computadorizada, utilizando radiofármaco ¹⁸ FDG
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
AE	Avaliação econômica
ACB	Análise de custo-benefício
ACE	Análise de custo-efetividade
ACU	Análise de custo-utilidade
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias de Saúde
AVG	Ano de vida ganho
Bcore	Biópsia com agulha grossa de bisel cortante
BE	Biópsia endobrônquica
BTB	Biópsia transbrônquica
BTB-USE	Biópsia transbrônquica guiada por ultrassom endobrônquico
BTP-TC	Biópsia torácica percutânea guiada por tomografia computadorizada
CE	Custo efetividade
CFM	Conselho Federal de Medicina
CITEC	Comissão para Incorporação de Tecnologias
Cm	Centímetros
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONASEMS	Conselhos Nacionais de Secretários Municipais de Saúde
CONASS	Conselhos Nacionais de Secretários de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

CPCNP	Câncer pulmonar de células não pequenas
CTVA	Cirurgia torácica vídeo assistida
Curva SROC	<i>Summary receiver operating characteristic curve (SROC)</i>
DALY	Ano de vida ajustado por incapacidade (do inglês <i>Disability Adjusted Life Years</i>)
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia/Ministério da Saúde
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma de repouso
Esp	Especificidade
EUA	Estados Unidos da América
EV	Valor esperado (do inglês <i>Expected value</i>)
FN	Falso-negativo
FNAB	<i>Fine needle aspiration biopsy</i>
FP	Falso-positivo
Hab.	Habitantes
HU	Unidade Hounsfield
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IEN	Instituto de Energia Nuclear
IMS	Instituto de Medicina Social
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LDH	Lactato desidrogenase
Mm	Milímetros
MRI	Imagem por Ressonância Nuclear Magnética (do inglês <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Ministério da Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NP	Nódulo pulmonar

NPS	Nódulo pulmonar solitário
OR	<i>Odds ratio</i>
PAAF	Punção aspirativa com agulha fina
PAAF-TC	Punção aspirativa com agulha fina guiada por tomografia computadorizada
PET	Tomografia por emissão de pósitrons (do inglês <i>Positron Emission Tomography</i>)
PET/TC	Tomografia de emissão de pósitrons híbrida com tomografia computadorizada
PIB	Produto interno bruto
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade (do inglês <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QR	Quimiorradiação
QT	Quimioterapia
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
RCAI	Razão de custo-acurácia incremental
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RR	Razão de risco
SBPT	Sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia
SCTIEC	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégico
Sens	Sensibilidade
SG	Sobrevida Global
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM
SLP	Sobrevida livre de progressão de doença
SPECT	Tomografia computadorizada de emissão de fóton único (do inglês: <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>)
SUS	Sistema Único de Saúde
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i>
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TAP	Tempo e atividade da protrombina
TB	Tuberculose

TC	Tomografia computadorizada
TE	Toracotomia exploratória
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
UTI	Unidade de terapia intensiva
VATS	<i>Video assisted thoracoscopic surgery</i>
VN	Verdadeiro-negativo
VP	Verdadeiro-positivo
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
WHO	Organização Mundial da Saúde (do inglês <i>World Health Organization</i>)
WTP	Disposição a pagar (do inglês <i>willingness to pay</i>)

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	22
1	CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICO-CONCEITUAL.....	27
1.1	A Avaliação das Tecnologias em Saúde e seu papel na incorporação de novas tecnologias.....	27
1.2	Avaliações econômicas das tecnologias em saúde como fonte de evidências de eficiência.....	30
2	CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA DE INVESTIGAÇÃO.....	38
2.1	Nódulos Pulmonar Solitário – aspectos clínicos e epidemiológicos.....	38
2.2	Manuseios diagnóstico do Nódulo Pulmonar Solitário segundo a probabilidade de malignidade.....	40
2.3	Tecnologias diagnósticas de manuseio do Nódulo Pulmonar Solitário com risco de malignidade intermediária.....	53
2.3.1	<u>Broncoscopia.....</u>	54
2.3.2	<u>Biópsia torácica percutânea guiada por tomografia computadorizada (BTP-TC)</u>	60
2.3.3	<u>Monitoramento com tomografia computadorizada seriada.....</u>	69
2.3.4	<u>Exploração diagnóstica por cirurgia: Toracotomia exploratória e Cirurgia torácica vídeo-assistida.....</u>	70
2.4	Tomografia de Emissão de Pósitrons no diagnóstico do Nódulo Pulmonar Solitário com risco de malignidade intermediária.....	76
2.4.1	<u>Tomografia de Emissão de Pósitrons.....</u>	76
2.4.2	<u>Tomografia de Emissão de Pósitrons no Nódulo Pulmonar Solitário.....</u>	79
2.5	Avaliações econômicas do Uso da Tomografia de Emissão de Pósitrons no Nódulo Pulmonar Solitário.....	88
3	OBJETIVOS.....	98
3.1	Objetivo geral.....	98

3.2	Objetivos específicos	98
4	CAMINHOS METODOLÓGICOS	99
4.1	Etapas de apoio à elaboração do estudo de avaliação econômica	99
4.1.1	<u>Revisão bibliográfica sobre avaliações econômicas relacionadas ao uso da PET e PET-TC no NPS</u>	99
4.1.2	<u>Revisão sobre as práticas clínicas no diagnóstico e manuseio do NPS</u>	100
4.2	Estudo de custo-efetividade	103
4.2.1	<u>Tipo de estudo</u>	103
4.2.2	<u>População de referência</u>	103
4.2.3	<u>Estratégias sob comparação</u>	104
4.2.4	<u>Estrutura do modelo</u>	106
4.2.5	<u>Conduitas clínicas</u>	106
4.2.6	<u>Horizonte Temporal</u>	110
4.2.7	<u>Medida de efetividade</u>	110
4.2.8	<u>Parâmetros do modelo</u>	111
4.2.8.1	Parâmetros clínicos e epidemiológicos.....	111
4.2.8.2	Medidas de acurácia dos testes.....	115
4.2.9	<u>Custos</u>	119
4.2.10	<u>Razão de custo-efetividade incremental</u>	123
4.2.11	<u>Análises de Sensibilidade</u>	123
4.2.12	<u>Aspectos Éticos</u>	124
5	RESULTADOS	125
5.1	Caso de Referência	125
5.1.1	<u>Modelo contemplando cirurgias confirmatória e terapêutica realizada à partir de acesso aberto, com custos e benefícios descontados em 5% ao ano</u>	125
5.2	Análises de Sensibilidade	126
5.2.1	<u>Taxa de desconto</u>	126
5.2.2	<u>Análise de sensibilidade considerando 20% das cirurgias confirmatória e terapêutica realizadas a partir de acesso</u>	

	<u>videotoracoscópico, com custos e resultados em saúde</u>	128
	<u>descontados em 5%.....</u>	
5.2.3	<u>Análises de Sensibilidade Determinística.....</u>	129
5.2.3.1	Análises de Sensibilidade Univariada.....	130
5.2.3.2	Análises de Sensibilidade Bivariada.....	134
5.2.4	<u>Análises de Sensibilidade Probabilística.....</u>	138
6	DISCUSSÃO.....	141
	CONCLUSÕES.....	153
	REFERÊNCIAS.....	155
	APÊNDICE - Fragmentos da árvore de decisão.....	177

INTRODUÇÃO

Esta tese teve por foco uma tecnologia de imagem de difusão ainda recente no país — a tomografia de emissão de pósitrons (PET *scan*) — cujo uso é previsto de se expandir, na medida em que novas decisões de incorporação aos sistemas público ou de saúde suplementar se façam presentes. Informações relativas aos atributos microeconômicos de novas tecnologias em saúde, como aquelas providas pelas avaliações econômicas das consequências clínicas e custos associados a seus usos, são aspectos relevantes para essas decisões. Esta tese pretendeu contribuir nesta discussão, a partir da tentativa de estimar a custo efetividade do uso da tomografia de emissão de pósitrons com radiofármaco ¹⁸fluoro-2-deoxiglicose (¹⁸FDG-PET) no diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário (NPS).

Parte desses nódulos representam cânceres pulmonares, uma das neoplasias de maior incidência tanto no Brasil como no mundo (BRASIL, 2015; WHO, 2015). As estimativas do Instituto Nacional do Câncer para o período 2016/2017 apontam que o país deve registrar, no ano de 2016, 596 mil novos casos de câncer. Destes, cerca de 28.220 casos novos de câncer de pulmão, com mais de 60% desses casos atingindo a população masculina. O câncer de pulmão em homens é o segundo mais frequente nas regiões Sul e Centro Oeste do Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma. (BRASIL, 2015).

O diagnóstico tardio dessa neoplasia, já em estádios mais avançados, impacta em baixos valores de sobrevida desses pacientes (WIENER, 2014). Ganhos de acurácia e tempo em sua avaliação e manuseio podem permitir cirurgia mais oportuna aos pacientes com nódulos malignos operáveis e, ao mesmo tempo, evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários naqueles com condições benignas.

A transição epidemiológica, junto com o aumento da expectativa de vida e melhorias de indicadores sociais, levou ao aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis, entre os quais as neoplasias, que demandam tratamentos longos e complexos, exigindo, assim, esforços para a melhoria nas áreas de diagnóstico e tratamento. Isto tem contribuído para o crescimento, nas últimas décadas, da demanda por equipamentos mais sofisticados, como é o caso da tecnologia objeto desse estudo, e maior quantidade de exames complementares (VIANNA, 1995). Como consequência, os gastos públicos e privados em saúde dos países também

vêm aumentando progressivamente, chegando a US\$ 6,5 trilhões em todo o mundo em 2010 (WHO, 2012). No Brasil, segundo dados dessa Organização, os gastos *per capita* com saúde correspondiam, em 2000, a US\$ 265,00, e os gastos totais a 7,2% do Produto Interno Bruto (PIB) e se elevaram, em 2009, para respectivamente US\$ 734,00 e 8,8% do PIB nacional (WHO, 2012).

O ritmo de expansão das despesas do setor de saúde não tem sido acompanhado pelo crescimento das economias, constituindo um dos principais desafios das atuais políticas públicas garantir a equidade no acesso aos serviços e às novas tecnologias em saúde e, ao mesmo tempo, o uso racional dos recursos (PIERONI; REIS; SOUZA, 2010; VIANNA; CAETANO, 2005).

Os procedimentos com PET *scan* só passaram a fazer parte da tabela de procedimentos do Sistema Único de Saúde (SUS) em abril de 2014, restritas a três indicações diversas daquela aqui abordada: estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável; detecção de metástases hepáticas potencialmente ressecáveis de câncer colorretal; e, estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento dos linfomas Hodgkin e não Hodgkin (BRASIL, 2014a; 2014b; 2014c). Na saúde suplementar, contudo, a cobertura para o diagnóstico diferencial de NPS está presente desde janeiro de 2014, a partir da resolução normativa 338, de outubro de 2013 (BRASIL, 2013).

Ressalte-se, também, que um dos gargalos para a expansão dessa tecnologia de imagem nos serviços de saúde brasileiros — a oferta do ^{18}FDG , radiofármaco utilizado nos usos oncológicos da PET — encontra-se superado com a queda do monopólio da União na produção de radiofármacos em 2006 (BRASIL, 2006a), o que tem levado à instalação de vários fornecedores, a maioria privados, distribuídos em várias cidades do país.

Esta maior oferta do insumo e a incorporação do procedimento às tabelas de pagamento dos sistemas de saúde privado e, mais recentemente, público, tem estimulado a expansão da compra e instalação de equipamentos de PET e da Tomografia de emissão de pósitrons híbrida com tomografia computadorizada (PET-TC) no país. É bastante provável que esses diversos aspectos mencionados resultem na intensificação das pressões para ampliação das indicações financiadas pelo SUS, entre os quais a indicação em foco nesse estudo.

Essas pressões têm reforço no fato de que o emprego do PET *scan* no diagnóstico diferencial dos nódulos pulmonares solitários é uma das mais antigas

indicações investigadas, havendo bastante consenso que esteja associado não apenas a um bom desempenho diagnóstico (como se discutirá mais adiante, em capítulo específico), mas, também, à redução de procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários.

Na maioria dos países, os processos de incorporação da PET à prática clínica ocorreram a partir do final dos anos 80 e início dos 90, quando a preocupação com os gastos de saúde ascendentes tinha ganho espaço em várias nações, o que motivou a produção de um grande número de estudos de avaliação econômica da tecnologia, para subsidiar as decisões a serem tomadas. Especificamente em relação à indicação sob estudo, o procedimento de PET *scan* hoje é amplamente coberto nos sistemas de saúde de diversos países, entre os quais se inclui os Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Bélgica, Holanda, Itália, Finlândia, Suíça, Austrália, dentre outros (DIETLEIN; SCHICHA, 2003).

Evidências de custo-efetividade geradas externamente não podem ser transpostos integralmente para realidades nacionais diversas daquelas onde foram realizados, em decorrência de diferenças nas estruturas de custos de cada sistema de saúde e nas práticas clínicas diagnósticas e terapêuticas, entre outros (SCULPHER et al, 2004). Este é um dos fatores que motivou o estudo aqui empreendido.

Esta tese se insere na linha de pesquisa Avaliação econômica e tecnológica do Complexo da Saúde. Ela guarda relação de continuidade com um conjunto de pesquisas desenvolvidas no Instituto de Medicina Social (IMS) desde 2005, que já resultou em diversos produtos técnicos e relatórios relacionados com a avaliação da acurácia e dos impactos da tecnologia de imagem em questão no manuseio clínico de diferentes cânceres¹, alguns dos quais contou com a minha participação como auxiliar de pesquisa. Mais recentemente, foi finalizado um conjunto de três estudos de custo-efetividade do uso do PET *scan* nos cânceres de pulmão de células não pequenas,

¹Destacam-se entre os estudos desenvolvidos na primeira fase, iniciada em 2004, dois relatórios, que guardam relação com a temática desse estudo: “Síntese das Avaliações Tecnológicas sobre PET realizadas por Agências Internacionais de ATS na área de Oncologia” (CAETANO et al, 2004) e “Acurácia Diagnóstica da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET): Resultados da Revisão Sistemática no Câncer Pulmonar de Células Não Pequenas” (CAETANO et al, 2005). Entre 2007 e 2009, período em que já estava envolvida no grupo de pesquisa, foram desenvolvidos estudos sobre a acurácia da PET em sete aplicações oncológicas: melanoma, linfomas, cânceres de mama, pulmão, colorretal, esôfago e cabeça e pescoço (CAETANO, 2009a; CAETANO, 2009b; CAETANO, 2009c; CAETANO, 2009d; CAETANO, 2009e; CAETANO, 2009f; CAETANO, 2009g).

cólon e reto, e tireoide, que subsidiaram algumas das decisões de incorporação do SUS recentemente tomadas². Avaliação econômica do emprego da tecnologia no diagnóstico diferencial do NPS, contudo, ainda não foi abordada até o momento por este grupo de pesquisa ou por outros estudos brasileiros, pelo que se identificou na pesquisa bibliográfica realizada como parte da elaboração desse estudo.

Por outro lado, é razoável supor que o contexto nacional acima disposto origine, em tempo curto, demandas significativas para incorporação da indicação objeto desta tese no SUS, gerando necessidade de que o sistema público possua informações e dados que subsidiem as decisões a serem tomadas no âmbito federal, entre as quais a de que sua utilização se mostre como um emprego eficiente no uso dos escassos recursos nacionais de saúde. Essa compreensão, a exigência atual do Ministério da Saúde de evidências de custo-efetividade como condição para incorporação de novas tecnologias nas tabelas de pagamento do SUS, e o acúmulo advindo da participação da pesquisadora nos diversos trabalhos do grupo de pesquisa mencionado, são outras motivações para a realização da investigação proposta.

Assim, o estudo proposto objetivou investigar a custo-efetividade do uso da adição da tomografia por emissão de pósitrons no diagnóstico de câncer em nódulos pulmonares solitários de origem indeterminada³, em pacientes com risco intermediário de malignidade, na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

Esta tese encontra-se organizada em seis capítulos, além dessa introdução. O primeiro capítulo apresenta os aspectos relativos ao campo de estudo — a avaliação de tecnologias em saúde e, mais especificamente, as avaliações econômicas de saúde e seu papel na busca do uso mais eficiente dos recursos — bem como ao nódulo pulmonar solitário e seu algoritmo diagnóstico. O capítulo 2 aborda as tecnologias diagnósticas de manuseio do NPS, bem como discute a PET, em termos de sua racionalidade, acurácia e papel no diagnóstico diferencial dos NPS. Finaliza-se a contextualização com uma síntese das avaliações econômicas sobre o uso da

² Respectivamente, os relatórios apresentados à CONITEC (CAETANO, 2013a; CAETANO, 2013b; CAETANO, 2013c) e o estudo de custos recentemente publicado (CAETANO et al, 2014), cujos dados tiveram utilidade direta para a análise aqui realizada.

³ O termo "indeterminado" está sendo utilizado para considerar um nódulo de etiologia desconhecida, que não possui calcificação ou outras características fortemente sugestivas de uma causa benigna, tais como presença de gordura intranodular, patognomônica de hamartoma, ou de malformação arteriovenosa. Um melhor esclarecimento sobre as características morfológicas dos nódulos a TC e sua maior ou menor relação com risco de malignidade encontra-se mais bem explorada no capítulo 1.

tecnologia sob exame na indicação em questão identificadas na literatura e que serviram como base de alguns aspectos do modelo desenvolvido. Os objetivos da tese foram apresentados no capítulo 3. A metodologia do estudo econômico desenvolvido para alcançar os objetivos do estudo é objeto do capítulo 4. O capítulo disposto em sequência é dedicado a apresentação dos resultados, e os últimos capítulos apresentam a discussão da tese e as principais conclusões do estudo.

1 CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICO-CONCEITUAL

1.1 A Avaliação das Tecnologias em Saúde e seu papel na incorporação de novas tecnologias

Estudar a eficiência comparativa de intervenções em saúde está dentro do escopo da avaliação de tecnologias em saúde (ATS). O conceito de Goodman (2004) permanece atual e afinado ao da INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) (2014), ao definir a ATS como um campo multidisciplinar de análise política que estuda as implicações médicas, sociais, éticas e econômicas do desenvolvimento, difusão e uso de tecnologias da saúde⁴.

A ATS é um importante instrumento que auxilia na definição de prioridades e nas decisões no sistema de saúde, ao consolidar as melhores evidências científicas de segurança, eficácia, efetividade e custos, entre outros, podendo colaborar assim nos processos de incorporação, difusão, regulação e uso das tecnologias em saúde⁵.

Desde meados do século XX, o fator que mais tem contribuído para o crescimento das despesas de saúde vem do uso das tecnologias em saúde (NEWHOUSE, 1992). Sua introdução nos sistemas de saúde é responsável por parte significativa do aumento dos gastos com saúde verificados mundialmente, que em 2012 atingiu a U\$ 6,5 trilhões (WHO, 2012). Isso porque, ao contrário de outros setores da economia, a maioria das tecnologias em saúde é incorporada em caráter complementar às já existentes, e não substitutivo (VIANNA, CAETANO, 2005), contribuindo para uma elevação progressiva nos custos da assistência. No Brasil, os gastos com saúde giravam em torno de 8,8% do PIB nacional em 2009, mas em países como os EUA já ultrapassaram a casa dos 17% (WHO, 2012).

⁴ATS pode investigar uma multiplicidade de atributos das tecnologias em saúde, que incluem: propriedades técnicas, segurança, eficácia e/ou efetividade, atributos econômicos, e impactos sociais, legais, éticos e / ou políticos (GOODMAN, 2004).

⁵ De acordo com o Ministério da saúde, consideram-se tecnologias em saúde os medicamentos, materiais, equipamentos e procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informações e de suporte, e programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (BRASIL, 2005).

No caso brasileiro, e em especial no tocante ao setor público, um debate que se coloca dentro da gestão dos recursos em saúde é como manter o modelo universal preconizado pela Constituição de 1988, garantido acesso equitativo aos serviços e qualidade no atendimento, e ao mesmo tempo, assegurar a eficiência na alocação dos recursos públicos. A pressão por incorporação de novas tecnologias pelo setor público é intensa e crescente. Pacientes, profissionais de saúde, indústrias, entre outros, buscam o atendimento de suas demandas, no sentido de terem tecnologias, de natureza as mais diversas, fornecidas pelo Estado ou pelos entes subnacionais. Essas demandas, muitas vezes, chegam até ao sistema judiciário, que tem acionado a União, estados e municípios, no sentido de prover insumos de saúde diversos, com base no direito à saúde. Decisões são necessárias, ainda, para responder a pressões relacionadas ao limite do orçamento público, ou pelo surgimento de novas tecnologias de saúde muitas vezes onerosas que, na prática, agregam custos adicionais que necessitam ser analisados para identificar se compensam os benefícios adicionais oriundos de sua introdução (AUGUSTOVSKI, 2010). A ATS pode ajudar nesses diversos processos e essa é uma das razões pelas quais essa área de investigação vem se expandindo em todo mundo nos últimos trinta anos.

No Brasil, a institucionalização das ações de ATS no âmbito do SUS teve início em 2000, a partir da criação do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde. A partir da 12ª Conferência Nacional de Saúde, em 2003, começaram a ocorrer um conjunto de mudanças e iniciativas importantes para gestão de tecnologias no País, envolvendo as três esferas de governo, que merecem ser brevemente mencionadas. Em 2004, a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde estipulou o campo da ATS como estratégia de aprimoramento da capacidade regulatória do Estado. No ano seguinte, foi criada a Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde, integrada ao DECIT, com a missão de implementar, monitorar e difundir a ATS no SUS. A partir da Portaria GM 152/2006 (BRASIL, 2006b), com a regulamentação da Comissão para Incorporação de Tecnologias em Saúde (CITEC), sob a coordenação da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) e com a participação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), da Agência Nacional de Saúde (ANS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi instituído o fluxo para incorporação, exclusão ou alteração de novas tecnologias no âmbito do SUS. O propósito era contribuir para a maximização dos benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis e o acesso da

população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade (BANTA; ALMEIDA, 2009; SILVA et al, 2012).

A Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011 (BRASIL, 2011a), alterou a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (BRASIL, 1990), dispondo sobre novas regras para a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. A Lei, e o Decreto nº 7.646/2011 (BRASIL, 2011b) que a regulamenta, criou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), em substituição à antiga CITEC, com o objetivo de assessorar o Ministério da Saúde no processo administrativo de incorporação, alteração ou retirada de tecnologias disponíveis no SUS, assim como na elaboração ou alteração de protocolos e diretrizes clínicas e terapêuticas. Essas normas legais definiram critérios e prazos para os referidos processos de incorporação, acrescentando a importância de agilidade, transparência e eficiência nestas ações⁶.

Um diferencial presente nos novos processos de avaliação foi a inclusão de necessidade de apresentação de evidências científicas sobre as novas tecnologias em saúde para sua incorporação. Torna-se exigido, portanto, a presença de garantias de segurança, eficácia, efetividade, e acurácia, bem como ressalta-se a importância da avaliação econômica das tecnologias no que tange aos seus benefícios e custos em relação às tecnologias já presentes no setor.

Registre-se que a regulação assim conduzida busca que tecnologias mais seguras e custo-efetivas estejam disponíveis para a sociedade. Nesta direção, o conceito de evidências científicas aplicado para a incorporação de tecnologias de saúde soma esforços no sentido de uma base de decisões com racionalidade técnica-

⁶ Fica definido prazo para análise da proposta de 180 dias, podendo ser prorrogado por mais 90 dias; obrigatoriedade de abertura de processo administrativo para toda demanda submetida à CONITEC, devendo seguir a Lei do Processo Administrativo (Lei nº 9.784/1999) (BRASIL, 1999), que estabelece, entre outros, a figura do recurso da decisão à instância superior quando o interessado julgar pertinente. A partir da publicação da decisão de incorporação, as áreas técnicas passam a ter prazo máximo de 180 dias para efetivar a oferta ao SUS. Está prevista a realização de consultas para todos os temas, além de audiências públicas, caso necessário. A nova Comissão passou a contar com 13 representantes no seu colegiado, ampliando a participação da sociedade (possui um representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que reúne representantes de entidades e movimentos de usuários, de trabalhadores da área da saúde, do governo e de prestadores de serviços de saúde, e a participação do Conselho Federal de Medicina (CFM), como órgão de classe envolvido diretamente com a legitimação das ações e procedimentos médicos) e do próprio Ministério da Saúde, além de contar com representantes das Agências (ANVISA e ANS) e dos Conselhos Nacionais de Secretários de Saúde (CONASS) e de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS).

científica bem documentada para ações de planejamento, regulação e gestão do setor saúde (KRISTENSEN; SIGMUND, 2007).

Por fim e ainda como parte da evolução da ATS na estrutura do Ministério da Saúde, o Decreto 7.797/2012 criou o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), vinculado à SCTIE, cujas principais atribuições consistem na assessoria e apoio às ações da CONITEC (BRASIL, 2012a).

O artigo 19Q da Lei 12.401, em seu segundo parágrafo, estabelece que os relatórios da CONITEC devem levar em consideração, necessariamente, *“a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível”*. A seção seguinte discorre sobre a definição e os principais conceitos relacionados a esse tipo de estudo.

1.2 Avaliações econômicas das tecnologias em saúde como fonte de evidências de eficiência

Drummond e colaboradores (2006), entre muitos outros autores, apontam que os recursos são escassos e finitos, quer seja em termos humanos, de tempo, físicos e estruturais, e que escolhas devem ser (e são feitas) todos os dias, sendo importante estabelecer critérios para apoiar as decisões a serem tomadas.

Priorizar esforços na direção de uma racionalidade técnica que auxilie na escolha de tecnologias eficientes e seguras se impõe na sociedade, pois a decisão de incorporação de uma nova tecnologia na gestão pública de saúde corresponde a necessidade de novos recursos ou a necessária realocação dos já existentes (ARROW, 1963).

Se uma nova tecnologia diagnóstica é mais efetiva que um diagnóstico padrão estabelecido e não acrescenta custos ou, mesmo, gera economia para o sistema de saúde, a tomada de decisão é relativamente fácil e direta. Entretanto, e de forma muito mais comum, há situações onde novas tecnologias agregam custos incrementais quando comparadas com tecnologias convencionais, tornando fundamental, compreender a relação existente entre os benefícios e os custos das tecnologias.

As avaliações econômicas preocupam-se com o uso eficiente dos recursos. Uma alocação eficiente de recursos pode ser descrita como aquela que preenche simultaneamente três critérios: (1) não desperdiça recursos; (2) produz cada produto / intervenção de saúde ao seu menor custo; e (3) produz os tipos e quantidades de produto / intervenções de saúde que tem mais valor (no sentido, de necessários) para as pessoas. Enquanto os dois primeiros relacionam-se a produção de uma dada atividade ou intervenção, o terceiro introduz consumo, juntando os lados da oferta e demanda.

Avaliação econômica pode ser definida como “*uma análise comparativa entre cursos de ação alternativos em termos de seus custos e consequências*” (DRUMMOND et al, 2006, p. 9). Todos os elementos presentes nessa definição são requeridos para um estudo ser considerado como uma avaliação econômica completa. Segundo os autores citados, estas avaliações envolvem o ato de identificar, avaliar, valorar e comparar os custos e benefícios de alternativas consideradas relevantes, sempre tendo em mente que a informação gerada por esse tipo de avaliação é somente uma das dimensões a ser considerada pelo tomador de decisão.

Nesse contexto, é necessário refletir sobre o conceito de custo de oportunidade, onde o custo de oferecer uma nova tecnologia (diagnóstica, por exemplo, como é o caso do PET scan) repercute na supressão de recursos para outros fins, definindo um gradiente de consequências que devem ser levados em conta na tomada de decisão (PEREIRA et al, 1990). Um exemplo são os benefícios perdidos para a saúde, que ocorrem quando a próxima melhor alternativa não é selecionada. Custo de oportunidade é fundamental para a tomada de decisão, pois expressa o custo de todas as outras atividades que deixam de ser fornecidas, e sua minimização — alcançada quando se atinge o maior valor dos recursos empregados, através de uma alocação eficiente dos mesmos — é uma imagem objetivo a ser alcançada (GOLD et al, 1996).

Com a economia aplicando o seu corpo de conhecimentos na análise da gestão em saúde, os conceitos de custo e eficiência se aproximam do campo das ciências da saúde, reforçando a importância da apresentação, necessariamente sintética, de alguns outros conceitos considerados relevantes para o método deste estudo.

O primeiro deles refere-se ao conceito de custos, que correspondem a um dos elementos essenciais a qualquer avaliação econômica das tecnologias em saúde. Os custos representam o valor de todos os recursos utilizados para executar uma

atividade ou uma intervenção em saúde, desde a sua produção até a distribuição, incluindo os recursos como tempo, estrutura física, recursos naturais e humanos, bens de capital e de consumo (FINKLER, 1982).

Os custos de uma intervenção a serem computados dependem da perspectiva de análise, isto é, do ponto de vista a partir do qual é identificado e valorado o consumo de recursos (e também os resultados em saúde), seja do provedor de serviços, financiador da assistência, pacientes, por exemplo⁷. Custos e benefícios não são compreendidos da mesma maneira em cada uma dessas perspectivas. Assim, os custos de uma dada intervenção em saúde, se tomados da perspectiva dos provedores de serviços, como por exemplo um hospital, incluem todos os custos associados com o tratamento (médicos, medicamentos, exames, enfermagem) e estadia hospitalar; já do ponto de vista do Ministério da Saúde, inclui adicionalmente todos os custos incorridos fora do cuidado hospitalar (por exemplo, visitas ambulatoriais, medicamentos fornecidos para uso no domicílio) mas financiados por este ente; e, da perspectiva da sociedade, inclui, além disso, os custos de outras agências públicas, os custos para os pacientes e famílias, e os custos sociais devidos à perdas da produção.

Já as consequências em saúdes se referem a qualquer efeito positivo ou negativo (adverso) relacionado às alternativas e podem ser medidas em três categorias: (1) em termos de efeito, em unidades “naturais”, como por exemplo, casos detectados por um teste diagnóstico, anos de vida ganhos ou dias de incapacidade reduzidos por uma intervenção, (2) efeitos valorados em termos de preferências de utilidade de estado de saúde, exemplificados pelos QALY (do inglês, *Quality Adjusted Life Years*), que capturam em uma só medida quantidade e qualidade de vida decorrente das estratégias tecnológicas sob exame; e, (3) como resultados em saúde expressos em valores monetários.

⁷ Basicamente, e de forma muito resumida, existem três tipos de custos: diretos, indiretos e intangíveis. Os primeiros representam os recursos cujo consumo está integralmente relacionado com a doença e o seu equacionamento, que implicam dispêndios imediatos, de identificação objetiva, correspondendo aos cuidados médicos e não médico; Já os custos indiretos se referem às perdas permanentes ou temporárias de renda e/ou produtividade trazidas pela doença e seu manuseio, em função da morbidade ou mortalidade. Ambos são expressos em termos monetários. O termo custo intangível é referido à dor e sofrimento relacionados à doença e ao tratamento. Também chamados de custos psicossociais, são de difícil mensuração em termos monetários, sendo frequentemente excluídos do cálculo de custos (BERGER et al, 2009).

Avaliações econômicas parciais somente comparam custos ou eficácia, ou então custos e consequências para uma única alternativa. Já as avaliações econômicas completas envolvem uma análise comparativa entre dois ou mais cursos de ação alternativos, sendo denominadas conforme a natureza das consequências em saúde analisadas (quadro 1).

Quadro 1— Características distintas das Avaliações em Saúde

		Custos e Consequências das alternativas são examinados?		
		Não		Sim
Existe comparação entre duas alternativas?	Não	Examina apenas consequências	Examina apenas custos	
		Avaliações parciais		Avaliação parcial
		Descrições de resultados	Descrição de custos	Descrição de custos- resultados
	Sim	Avaliação parcial		Avaliação econômica completa
		Avaliação de eficácia ou efetividade	Análise de custos	Análises de: Custo-minimização Custo-efetividade Custo-utilidade Custo-benefício

Fonte: Adaptado a partir de DRUMMOND et al, 2006, p. 11

Sinteticamente, os principais tipos de estudo de custos econômicos incluem (DRUMMOND et al, 2006):

- a) Análise de custo-minimização, que corresponde a determinação da opção menos custosa entre intervenções alternativas assumidas como produzindo resultados equivalentes (sendo necessário, portanto, que existam evidências que as diferenças de resultado entre as alternativas são inexistentes ou pouco importantes);
- b) Análise de custo-efetividade (ACE), que envolve a comparação dos custos (em unidades monetárias) com os resultados em unidades quantitativas não monetárias adequadas às intervenções sob exame (por exemplo, redução na mortalidade e na morbidade, casos evitados, diagnosticados ou tratados). Ela apenas pode ser aplicada à comparação de alternativas que possuam um desfecho em saúde comum;

- c) Análise de custo-utilidade (ACU), que corresponde a um tipo particular de análise de custo-efetividade que compara custos em unidades monetárias com resultados medidos em termos de sua utilidade, geralmente para o paciente (por exemplo, anos de vida ajustados por qualidade). Essas medidas refletiriam as mudanças na quantidade e qualidade de vida resultantes das intervenções e tornariam possível, pelo menos em termos teóricos, comparar alternativas de diferentes programas de áreas diversas;
- d) Análise de custo-benefício (ACB), em que custos e benefícios são valorados e comparados em unidades monetárias. Pode ser usada para comparar intervenções muito diferentes, incluindo intervenções de saúde (por exemplo, vacinação) com outras externas ao setor saúde (por exemplo, saneamento). Alternativas podem também ser consideradas em termos de seu benefício líquido: opções com benefício positivo deveriam ser implementadas, enquanto aqueles com benefício líquido negativo não deveriam.

Ao comparar intervenções, é importante saber quão mais (ou menos) custosa ou efetiva é cada uma delas em relação à outra alternativa, ou comparada àquela que é considerada a estratégia prevalente/de maior uso. Essa última se refere à prática utilizada como referência ou o *status quo* que é geralmente aceito como “regra” do cuidado.

O quociente entre a diferença dos custos das alternativas e a diferença das medidas de efetividade entre estratégias concorrentes corresponde a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como na equação abaixo:

$$RCEI = \frac{\text{Custos totais da intervenção1} - \text{Custos totais da intervenção2}}{\text{Resultados da intervenção1} - \text{Resultados da intervenção2}}$$

Se uma intervenção é mais efetiva e menos custosa do que outra, e eticamente aceitável, é considerada a alternativa mais custo efetiva, e é dita dominante (GOLD et al, 1996; DRUMMOND et al, 2006). Intervenções menos efetivas e mais custosas também não encerram grandes problemas de decisão, e não devem ser adotadas. O plano de custo-efetividade é uma ferramenta utilizada nas análises de custo-efetividade porque visualmente apresentam o valor relativo das estratégias, ajudando os processos de embasamento na tomada de decisões. Este plano consiste em uma

representação gráfica bidimensional das comparações de custo e efetividade usando quadrantes, onde o eixo dos X representa o nível incremental de efetividade e o eixo dos Y representa o custo total adicional para implementar este resultado (figura 1). Ao considerar os dois parâmetros juntos, o plano de custo-efetividade (CE) permite a determinação do custo e eficácia relativos. Se uma alternativa é mais custosa e mais eficaz do que o comparador padrão, este ponto vai estar presente no quadrante I e o *trade-off* entre o aumento de custos e aumento de benefícios precisa ser considerado. Se a alternativa é menos dispendiosa e mais eficaz, o ponto cairia no quadrante II, e a alternativa domina seu comparador. Se a alternativa é menos onerosa e menos eficaz, o ponto cai no quadrante III, e novamente o *trade-off* precisa ser avaliado, para verificar se a redução de custos da alternativa supera sua diminuição da eficácia. Por fim, se uma alternativa é mais custosa e menos eficaz, o ponto cai no quadrante IV, e a alternativa encontra-se dominada pelo comparador.

Figura 1 — Plano de custo-efetividade



Fonte: Adaptado de Klok e Postma, 2004, p. 600

Dois outros conceitos merecem ainda umas poucas palavras nesta breve introdução ao referencial teórico relevante para este estudo: o uso de desconto e as análises de sensibilidade.

O primeiro conceito guarda relação com o fato de que custos e consequências das intervenções em saúde não ocorrem de forma homogênea no tempo, e diferentes intervenções podem ter perfis temporais de custos e consequências diversos. Custos e resultados que ocorrem no futuro tem menor valor no presente que aqueles incorridos ou obtidos hoje, devido a chamada “preferência no tempo”: indivíduos preferem benefícios, inclusive benefícios de saúde, hoje, mais do que no tempo futuro, ao passo que os custos podem ser um problema menor se são arcados no futuro

(CLAXTON et al, 2011). Assim, para considerar o efeito da passagem do tempo sobre os custos e resultados, ambos devem ser “descontados” (*discounting*) ao seu valor no presente, usando-se para tal uma taxa de desconto (TORGERSON; RAFTERY, 1999). Embora exista discussão sobre se resultados em saúde devem ser também descontados e a que taxas (BROUWER et al, 2005), as diretrizes do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014f) definem que, para aumentar a comparabilidade dos estudos, ambos devam ser descontados em 5% ao ano, quando o horizonte temporal de análise for superior a um ano, variando essa taxa de 0% a 10% na análise de sensibilidade, para se determinar em que extensão a seleção arbitrária da taxa afetou a conclusão do estudo.

O segundo conceito relevante decorre do resultado obtido a partir de uma avaliação econômica de tecnologias em saúde (e das intervenções *per se*) poderem variar e ser sensíveis às premissas e parâmetros especificados. Assim, toda avaliação está sujeita a algum grau de incerteza (LIMWATTANANON, 2008). Esta incerteza pode ter múltiplas origens: decorrer de problemas metodológicos; da estrutura do modelo utilizado e da metodologia adequada para combinar os parâmetros; de pressupostos dos investigadores utilizados na ausência de dados; de dados imprecisos; da necessidade de extrapolar os resultados ao longo do tempo ou da necessidade de generalizá-los para outro contexto ou localidade (BRIGGS et al, 1994). Análises de sensibilidade envolvem "analisar sistematicamente a influência das variáveis e pressupostos empregados na avaliação" (BRIGGS; GRAY,1999) nos resultados estimados, de modo a determinar a direção e a extensão na qual os resultados da avaliação variam quando se alteram as estimativas utilizadas, conferindo maior confiança quanto aos resultados da análise realizada⁸.

Do exposto nessa seção, fica evidente que partir de dados fornecidos por essas análises, os gestores têm subsídios para examinar a relação entre os benefícios e os custos advindos, por exemplo, da incorporação de uma nova tecnologia no sistema, contribuindo garantir uma medicina de qualidade atrelada ao limite financeiro dos sistemas públicos de saúde.

O desafio contemporâneo de alocar de forma ideal os recursos, de modo que existam os maiores benefícios em saúde para a população — no caso do estudo, a

⁸Para aprofundamento dos aspectos e métodos relacionados às análises de sensibilidade, ver: Briggs et al, 1994; Limwattananon, 2008; Simoens, 2009.

partir das diversas alternativas diagnósticas existentes para o diagnóstico do nódulo pulmonar solitário de origem indeterminada — é de grande importância. Avançar na caracterização desse problema de saúde é o objeto do capítulo seguinte dessa tese.

2 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA DE INVESTIGAÇÃO

2.1 Nódulos Pulmonar Solitário – aspectos clínicos e epidemiológicos

Nódulos pulmonares são pequenas opacidades radiográficas focais, que podem ser únicas ou múltiplas. O nódulo pulmonar solitário é definido como uma opacidade radiográfica única, esférica ou ovalada, bem circunscrita, de diâmetro igual ou menor que 3 cm, que é completamente circundada por pulmão aerado e que não está associada a atelectasia, derrame pleural ou alargamento hilar (TUDDENHAM, 1984).

O NPS pode ter origem benigna ou maligna, representando um espectro etiológico extremamente diversificado de condições, que incluem desde processos infecciosos e condições benignas — processos inflamatórios inespecíficos, tuberculose e infecções fúngicas, e hamartomas, dentre outros — até neoplasias, como diversos tipos de cânceres primários de pulmão e lesões metastáticas secundárias. O quadro 2, na página seguinte, traz uma lista ampla de condições que podem se manifestar como um NPS.

Em termos de frequência, a maioria dos NPS benignos decorre de granulomas, hamartomas ou linfonodos intrapulmonares, enquanto os carcinomas broncogênicos representam a maior parte dos malignos (LEEF; KLEIN, 2002), mas isto é variável de país para país e mesmo entre regiões de uma mesma nação, dependendo da prevalência regional de doenças infecciosas, entre outros, devendo sempre ser considerados os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes.

Há clara ausência de dados nacionais sobre esse tema. Embora tenhamos incidências bastante elevadas de doenças granulomatosas, com destaque para a tuberculose, a população brasileira vem envelhecendo progressivamente, em paralelo à consolidação da transição demográfica e as medidas de controle do tabagismo só recentemente vem conduzindo mudanças no panorama nacional relativo a este importante fator de risco para o câncer pulmonar.

Quadro 2 — Diagnóstico Diferencial dos Nódulos Pulmonares Solitários

<p>Infecções</p> <p>Tuberculoma Pneumonia “encapsulada” Abscesso pulmonar Nocardiose Sarampo Micobacterioses atípicas Pneumocistose</p> <p>Fúngicas: Aspergilose, Blastomicose, Criptococose/histoplasmose, Coccidioidomicose</p> <p>Parasitárias: Amebíase, Equinococose, Dirofilariose</p> <p>Neoplasias Benignas</p> <p>Hamartoma Condroma Fibroma Lipoma Tumor neural Hemangioma esclerosante Granuloma de células plasmáticas Endometriose</p> <p>Neoplasias Malignas</p> <p>Câncer de pulmão Carcinóide pulmonar primário Metástase Solitária Linfoma Teratoma Leiomioma</p>	<p>Origem Vascular</p> <p>Malformação arteriovenosa Infarto pulmonar Aneurisma da artéria pulmonar Hematoma</p> <p>Alterações Congênitas</p> <p>Cisto broncogênico Seqüestro pulmonar Atresia brônquica</p> <p>Processos Inflamatórios</p> <p>Artrite reumatóide Poliangeite granulomatosa de Wegener Poliangeite microscópica Sarcoidose</p> <p>Alterações Linfáticas</p> <p>Linfonodos intrapulmonar ou subpleural</p> <p>Alterações em campos extrapulmonares</p> <p>Nódulo cutâneo Sombra mamilar Fratura de costela Espessamento, massa ou fluido pleural (pseudotumor)</p> <p>Miscelânea</p> <p>Atelectasia Pneumonia lipídica Amiloidose Impactação mucóide Cicatriz pulmonar</p>
---	--

Fonte: Adaptado de PATEL et al, 2013a, p. 826

A prevalência da condição vem, também, crescendo progressivamente à medida que vão sendo instituídas práticas regulares de rastreio populacional em populações de alto risco em diversos países. Segundo Tang e colaboradores (2003), nos primeiros estudos de rastreio de massa para câncer pulmonar, 1 a 2 em cada mil radiografias torácicas apontavam NPS. Em revisão sistemática conduzida por Wahidi e colaboradores (2007) para avaliar a prevalência de NPS, os autores referem que oito grandes estudos de rastreamento mostraram significativa variedade entre os trabalhos, de 8 a 51%, da presença de pelo menos um nódulo pulmonar⁹. A

⁹Os autores chamam atenção que a frequência e os nódulos detectados em estudos de rastreio tendem a diferir daqueles identificados na prática clínica mais rotineira. Estes estudos arrolam populações de alto risco de câncer pulmonar, usualmente como resultado de tabagismo presente ou

prevalência de malignidade foi de 1,1 a 12%, guardando relação direta com o tamanho do nódulo, sendo muito baixa em nódulos de até 5 mm e chegando a mais de 60% naqueles maiores que 20 mm. Em outra revisão sistemática mais recente (BACH et al, 2012), com foco no levantamento de evidências sobre os benefícios e danos associados ao *screening* de câncer pulmonar com tomografia computadorizada de baixa dose, identificou-se, em oito ensaios clínicos controlados e 13 estudos de coorte, que cerca de 20% dos indivíduos em cada rodada de rastreio apresentavam resultados positivos para nódulos que requeriam algum grau de avaliação e seguimento, enquanto 1% apenas possuíam câncer pulmonar¹⁰.

Estabelecer a etiologia do nódulo pulmonar de maneira adequada e oportuna é de importância fundamental, uma vez que a ressecção cirúrgica em um paciente com câncer em estadio inicial se associa a maior chance de cura. Assim, buscar o diagnóstico definitivo desses nódulos tem sido uma preocupação, havendo consenso na literatura que a melhor estratégia para o diagnóstico diferencial do NPS depende da probabilidade de câncer no nódulo investigado (GOULD, 2013; NAIDICH, 2013).

2.2 Manuseios diagnóstico do Nódulo Pulmonar Solitário segundo a probabilidade de malignidade

Há significativa complexidade na tomada de decisão quanto a estratégia de manuseio clínico mais adequada para o paciente que tem identificado um nódulo pulmonar solitário (WAUTERS, 2013). O estabelecimento do risco de malignidade

passado. Além disso, os nódulos diagnosticados no rastreio tendem a ser menores, bem como a prevalência de nódulos malignos dentre eles (WAHIDI et al, 2007).

¹⁰ Uma discussão mais aprofundada do rastreio de base populacional para câncer pulmonar foge ao escopo desse estudo. Contudo, merece menção que, em 2014, a Força Tarefa Americana de Serviços Preventivos (*U.S. Preventive Services Task Force*), após revisar as evidências de eficácia, benefícios e danos da TC de baixa dose em pacientes assintomáticos considerados como de alto risco de câncer pulmonar, reforçou a recomendação de *screening* anual com esta tecnologia para indivíduos de 55 a 80 anos com história de tabagismo de mais de 30 maços de cigarro/ano, ainda fumantes ou que tenham cessado o hábito há menos de 15 anos. Para maiores detalhes sobre essa recomendação, ver a revisão sistemática que suporta a decisão (HUMPHREY et al, 2013) e a recomendação em si (MOYER et al, 2014). Maiores detalhes podem também ser vistos nas seguintes publicações: Black et al (2007); Bach et al (2012); de Koning et al (2014).

associado à sua presença é fundamental, exigindo sua caracterização de forma rápida e acurada.

Dados recentes apontam que a forma mais agressiva da neoplasia e sua evolução mais rápida, estão associadas com menores curvas de sobrevida para cada estágio (NOVAES et al, 2008). O tratamento cirúrgico precoce dos nódulos malignos eleva as chances de cura e melhora as taxas de sobrevida dos pacientes, principalmente se descobertos em fases iniciais, ainda sem expansão importante da doença a gânglios e à distância. Igualmente importante é se evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários em pacientes com lesões benignas, devido a morbimortalidade associada com estes, bem como os riscos de exposição recorrente à radiação presente em seguimentos radiológicos com TC seriadas (WIENER, 2014).

Usualmente, os NPS não são “descobertos” a partir de sintomas clínicos, sendo muitas vezes diagnosticados a partir de uma radiografia torácica ocasional. Quando presentes, os sintomas mais comuns de carcinoma pulmonar são tosse, dispneia, perda de peso e dor torácica. Pacientes sintomáticos são também mais prováveis de terem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (ETTINGER et al, 2010).

Uma vez diagnosticado um NPS, deve ser verificada sua existência em exames anteriores de imagem, se estes estiverem disponíveis. Nódulos presentes há mais de dois anos, sem alterações significativas de tamanho, são mais sugestivos de lesão benigna (OST, 2003). Destaca-se, contudo, a dificuldade em uma avaliação dessas alterações à radiografia de tórax, que é pouco útil na caracterização do NPS, seja pela dificuldade de diagnóstico em locais de visualização difícil, seja por sua incapacidade em discriminar adequadamente tamanho, bordas ou densidade (HUSBAND, 2006)¹¹.

Um conjunto de fatores relacionados ao paciente e aos exames radiológicos deve ser analisado para se estratificar o risco de malignidade de um nódulo, o que resultará em diferentes condutas subsequentes (NCCN, 2014; CALLISTER, 2015).

¹¹Segundo Tan (2003), a taxa de falha no diagnóstico de um câncer pulmonar à radiografia de tórax varia de 25 a 90%, em diferentes estudos com desenhos também diversos. Pacientes com lesões perdidas por essa técnica mais frequentemente tem nódulos menores (<1,6cm) maior superpostos por outras estruturas ou próximos de estruturas como linfonodos ou ossos, e lesões de bordas mais indistintas que aqueles com NPS corretamente identificados. Nessas situações, retardo no diagnóstico pode ser substancial, com implicações clínicas para o posterior manuseio e prognóstico.

Características clínicas do paciente, como faixa etária superior a 50 anos, tabagismo atual ou passado, exposição a asbesto e história prévia de câncer, elevam as chances dos nódulos serem malignos (WINER-MURAM, 2006).

O tabagismo mostra forte associação com este câncer, com um risco aumentado de aproximadamente 2.000% em pacientes com histórico de tabagismo ao longo da vida, em comparação aos não-fumantes; embora o risco se reduza após a cessação do fumo, nunca atinge o de um não-fumante. Fumo passivo também eleva o risco em aproximadamente 20 a 40%. Após a correção de outros fatores, verifica-se risco substancialmente aumentado com a idade. Presença de doença pulmonar obstrutiva crônica significativa é outro fator associado ao risco aumentado de malignidade do NPS, bem como história de câncer em familiar de primeiro grau ou de um câncer pulmonar prévio tratado com sucesso (WINER-MURAN, 2006; OST; GOULD, 2012).

Além disso, características morfológicas específicas dos NPS nas imagens podem ajudar a diferenciar lesões benignas de malignas, sendo recomendável a realização de TC de cortes finos e contíguos (1mm) em todos os casos, para elucidação de aspectos relativos à quantidade, tamanho, densidade e outros elementos importantes no estabelecimento do risco de malignidade (PATEL, 2013a; ZHAN, 2013).

Nódulos malignos e benignos tendem a ter taxas de crescimento diferentes. Nódulos malignos sólidos têm, geralmente, um tempo de duplicação de volume de 20-400 dias, a maioria com tempos inferiores a 100 dias (PATEL, 2013a; SIM; POON, 2013). A taxa de crescimento dos nódulos malignos difere segundo tipo histológico e carcinomas de pequenas células e de células escamosas tendem a duplicar seu volume mais rapidamente que o adenocarcinoma (CALLISTER et al, 2015). Tempo de duplicação de volume acima de 400 dias sugere crescimento lento e está usualmente associado com NPS benignos, enquanto tempos inferiores a 20 dias indicam crescimento muito rápido, geralmente atribuível aos processos infecciosos (TRUONG; SABLOFF; KO, 2010).

Uma mudança de pelo menos 25% no volume de um nódulo é necessária para ser considerada significante. Além disso, há bastante controvérsia em relação ao método mais preciso para seguir a taxa de crescimento dos nódulos¹². Não é possível

¹² Acompanhamento da taxa de duplicação de volume de um nódulo não é tarefa exatamente fácil. O volume de uma esfera é igual a $4\pi r^3/3$. Assim, um nódulo de 4 mm pode dobrar de volume, mas

definir o período de vigilância durante o qual estabilidade possa completamente excluir a possibilidade de malignidade porque, ainda que raramente, alguns cânceres crescem muito lentamente ou crescem após um período muito prolongado de estabilidade (CALLISTER et al, 2015). Entretanto, a maioria dos autores e *guidelines* é concorde em considerar que um nódulo sólido com volume estável durante um período de dois anos (que indica tempo de duplicação de volume menor que 730 dias) pode ser considerado benigno (PATEL, 2013a; CALLISTER et al, 2015).

A probabilidade de malignidade varia conforme o tamanho do nódulo, sendo baixa em nódulos inferiores a 1cm. Na revisão sistemática de Wahidi e colaboradores (2007) já mencionada, a prevalência de malignidade foi de 0-1% em nódulos de até 5 mm, 6-28% naqueles de 5-10mm, 33-64% nos de 11 a 20 mm, chegando a 64 a 82% nos maiores que esse diâmetro. Murrmann e colaboradores (2014) referem probabilidades um pouco diversas. Em nódulos de diâmetro igual ou menor que 3 mm, probabilidade de malignidade foi de 0,2%; de 4-7 mm, de 0,9%; 8-20 mm, de 18%; naqueles maiores que 20 mm, de 50%, e os com diâmetros maiores que 3 cm (massas, portanto) eram altamente sugestivos de malignidade.

O estudo do *National Lung Screening Trial Research* (2013) aponta que o tamanho do nódulo está relacionado com o valor preditivo positivo (VPP) para malignidade com valor de 1,7% para nódulos com 7-10 mm e alcançando 29,7% para aqueles com diâmetro entre 21-30 mm (NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH, 2013).

A localização também guarda relação com o risco do nódulo ser neoplásico; NPS localizados nos lobos pulmonares superiores carregam mais chance de malignidade, o que é atribuído as concentrações mais elevadas de carcinógenos inalados nestes lobos em tabagistas (PATEL et al, 2013a).

Características das bordas dos nódulos também são úteis, com bordas irregulares, lobuladas ou espiculadas associando-se a probabilidades progressivamente maiores que aqueles de bordas mais suaves (OST; GOULD, 2012).

A aparência do nódulo é outro aspecto importante e lesões semisólidas ou com “aspecto de vidro fosco” (do inglês *ground-glass*) têm mais chances de malignidade.

seu tamanho mal aumentará para 5 mm, uma mudança muitas vezes demasiado sutil para ser detectada com confiança pela TC de tórax. Embora exista controvérsia em relação ao método mais preciso para seguir a taxa de crescimento dos nódulos, esse ainda é o mais recomendado para esse acompanhamento (WANG et al, 2014).

Embora não exista um padrão de calcificação específico para malignidade, calcificações difusas, centrais, laminadas ou acúmulos dispersos de cálcio pela lesão (aspecto de *popcorn*, em inglês) bem como densidade intranodular semelhante a tecido gorduroso (sugerindo hamartomas) possuem menor probabilidade de malignidade. Já calcificações excêntricas ou pontilhadas, sinalizam em sentido contrário (ERASMUS et al, 2000; PATEL, 2013a).

Por fim, características internas como cavitação, pseudocavitação, aerobroncogramas podem também ajudar na caracterização dos nódulos. Cavidades com paredes espessas irregulares de mais de 15 mm de espessura tendem a ser malignos, enquanto lesões cavitárias de paredes mais finas mais frequentemente se associam à benignidade (PATEL, 2013a).

Embora todos esses aspectos sejam úteis na caracterização e avaliação do risco de malignidade, é importante ter claro que a TC não estabelece em definitivo o diagnóstico de câncer, e que existe considerável sobreposição entre nódulos benignos e malignos em termos de suas apresentações morfológicas. Em estudo realizado por Jeong e colaboradores (2005), análise multivariada foi utilizada para identificar critérios morfológicos à TC independentemente associados a maiores riscos de malignidade. Os critérios que apresentaram maiores *odds ratios* (OR) foram margens lobuladas ou espiculadas, e ausência de nódulo satélite. Considerável sobreposição existiu nas características internas (presença de aerobroncograma, cavitação, espessura da parede do nódulo, atenuação, etc) de nódulos malignos e benignos.

A título de síntese, o quadro 3, a seguir, traz um resumo dos principais elementos clínicos e radiológicos segundo o risco de malignidade.

Quadro 3— Fatores de risco para câncer pulmonar e risco de malignidade em pacientes com Nódulo Pulmonar Solitário

Fatores de Risco	Risco de malignidade		
	Baixo	Intermediário	Alto
Tamanho do NPS (mm)	<8	8-20	>20
Idade (anos)	<45	45-60	>60
Câncer prévio	Não	—	Sim
Fumante	Nunca	Sim (<1 maço/dia)	Sim (≥1 maço/dia)
Cessação do fumo	Por período ≥7 anos	Por período <7 anos	Nunca parou de fumar
DPOC	Não	Sim	—
Exposição a asbesto	Não	—	Sim
Borda do NPS	Lisa	Lobulada	Espiculada

Legenda: DPOC — doença pulmonar obstrutiva crônica; mm — milímetro; NPS — nódulo pulmonar solitário.

Fonte: Adaptado a partir de ZHAN et al, 2013, p. 826.

Apesar de muitos clínicos estimarem a probabilidade pré-teste de malignidade de forma intuitiva, foram desenvolvidos modelos quantitativos (SWENSEN, 1997; GOULD, 2007) para essas estimativas que, analisados em conjunto com o risco de complicações cirúrgicas associadas à biópsia ou cirurgia, permitem definir as condutas subsequentes. Estas estimativas utilizam diversas fórmulas de cáculo, que consideram os diversos elementos clínicos e radiológicos acima mencionados, e os três modelos mais comuns estão dispostos no quadro 4, na página a seguir¹³.

¹³Para maiores detalhes sobre esses modelos de estimativa de malignidade, sugere-se ver Patel et al (2013a) e os trabalhos originais de Swensen et al (1997) e Gould et al (2007).

Quadro 4— Cálculo da Probabilidade de Malignidade do Nódulo Pulmonar Solitário

Fonte ou Referência	Fatores a serem considerados na determinação da probabilidade de malignidade
www.chestx-ray.com ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Idade • História de tabagismo (inclui número de maços de cigarro) • Hemoptise • História prévia de malignidade • Diâmetro do NPS • Localização • Característica da borda • Taxa de crescimento • Espessura das paredes das cavidades • Calcificação • TC com contraste > 15HU • PET scan
Swensen et al (1997)	<ul style="list-style-type: none"> • Idade • História de tabagismo • História prévia de malignidade (> 5 anos atrás) • Presença de espículas • Localização no lobo superior
Gould et al (2007)	<ul style="list-style-type: none"> • Idade • História de tabagismo • Diâmetro do NPS • Tempo desde que deixou de fumar

Legenda: HU - unidade Hounsfield; NPS - nódulo pulmonar solitário; PET - tomografia de emissão de pósitrons; TC - tomografia computadorizada.

Fonte: Adaptado de PATEL et al, 2013b, p. 841.

Como já referido, a prevalência de nódulos malignos tem relação, dentre outros, com a frequência de certas condições infecciosas (como tuberculose, histoplasmosse e paracoccidomicose) nas diferentes localidades. Esse é um aspecto importante de ser levado em conta na utilização dos modelos de risco, para que não haja excessiva estimativa de risco de malignidade e realização de procedimentos cirúrgicos desnecessários em pacientes com condições benignas (SHINOHARA et al, 2014). No Brasil, o estudo de Melo e colaboradores (2012) observou que tanto o modelo de

¹⁴ Corresponde a um sítio eletrônico do Centro Médico da Universidade de Nebraska, inicialmente criado pelo Dr. Jud W Gurney, radiologista torácico e membro desta instituição de ensino. Possui inúmeros calculadores que podem ser alimentados *on-line*, inclusive um para estimar o risco de malignidade dos NPS, baseado em análise bayesiana. Disponível em: <http://www.chestx-ray.com/index.php/calculators/spn-calculator>, acesso em 18-07-2014.

Swensen (1997) quanto o de Gould (2007) mostraram-se eficazes na predição do potencial de malignidade dos nódulos pulmonares.

A partir da aparência do nódulo, de seu tamanho e da avaliação clínico-radiológica da probabilidade de malignidade, é traçada a conduta diagnóstica subsequente. Nos nódulos semisólidos ou com aparência de vidro fosco, segundo os protocolos clínicos, não se aplicam as probabilidades pré-teste e recomendam-se condutas específicas diversas das indicadas para nódulos sólidos¹⁵.

Nos nódulos sólidos de tamanho menor ou igual que 8mm, dada a probabilidade pré-teste de malignidade muito reduzida, a maioria dos protocolos indica uma conduta conservadora e expectante, seguindo as recomendações da Sociedade Fleischner (MacMAHON et al, 2005), que se encontram sinteticamente resumidas no quadro 5 abaixo.

Quadro 5 — Condutas no Nódulo Pulmonar Solitário de diâmetro até 8 mm

Tamanho do nódulo ^a	Paciente com baixo risco de câncer	Paciente com alto risco de câncer
≤4 mm	Sem seguimento ^d	Seguimento com TC por 12 meses
4-6 mm	Seguimento com TC em 12 meses, descontinuado se não houver alteração significativa	Seguimento com TC em 6-12 meses; se não houver alteração, novo exame em 18-24 meses
6-8 mm	Seguimento com TC em 6-12 meses, e por mais 18-24 meses, se não houver alterações	Seguimento com TC em 3-6 meses, e, na falta de alterações, aos 9-12 meses e 24 meses

Legenda: mm — milímetro; TC — tomografia computadorizada.

Observações: ^a — média do maior e menor diâmetro axial do nódulo; ^b — não fumante e sem outros fatores de risco; ^c — história prévia ou atual de tabagismo, ou outros fatores de risco; ^d — risco de malignidade (< 0,1%) é substancialmente menor que para um fumante assintomático.

Fonte: Adaptado de PATEL et al, 2013b, p. 844.

Nódulos sólidos com diâmetro superior a 8 mm devem ser manuseados segundo a chance de malignidade e tem suas condutas estabelecidas nos diversos protocolos clínicos em função de pontos de corte arbitrariamente definidos (PATEL et al, 2013b; GOULD et al, 2013; ZHAN et al, 2013; CALLISTER, 2015).

¹⁵ Este tipo de nódulo não será objeto do estudo aqui proposto e tem o uso da PET com indicações diversas e mais restritas, não sendo tratadas neste estudo em função do exposto. Para maiores informações sobre o manuseio desses NPS, ver Godoy et al (2009) e Naidichi et al (2013).

Se a probabilidade de malignidade é muito baixa (arbitrada em 5% ou menos¹⁶), indica-se uma conduta expectante com TC seriadas (após 3, 6, 12 e 24 meses), com especial atenção para o crescimento do nódulo e/ou aparecimento de características sugestivas de malignidade, cujo surgimento indicaria mudança de manuseio para biópsia tissular.

Claro está que um problema dessa conduta reside nos riscos de retardo diagnóstico e, mais especificamente, na probabilidade de uma lesão maligna previamente “curável” metastizar durante o período de observação. Portanto, seu uso apenas está indicado nas situações de probabilidade baixa de câncer no NPS (OST; GOULD, 2012). Destaca-se ainda que, nessa situação, é difícil justificar a realização de um PET scan, pois as chances de encontrar uma condição clínica que exija mudança no manuseio é usualmente baixa (DETTERBECK et al, 2004).

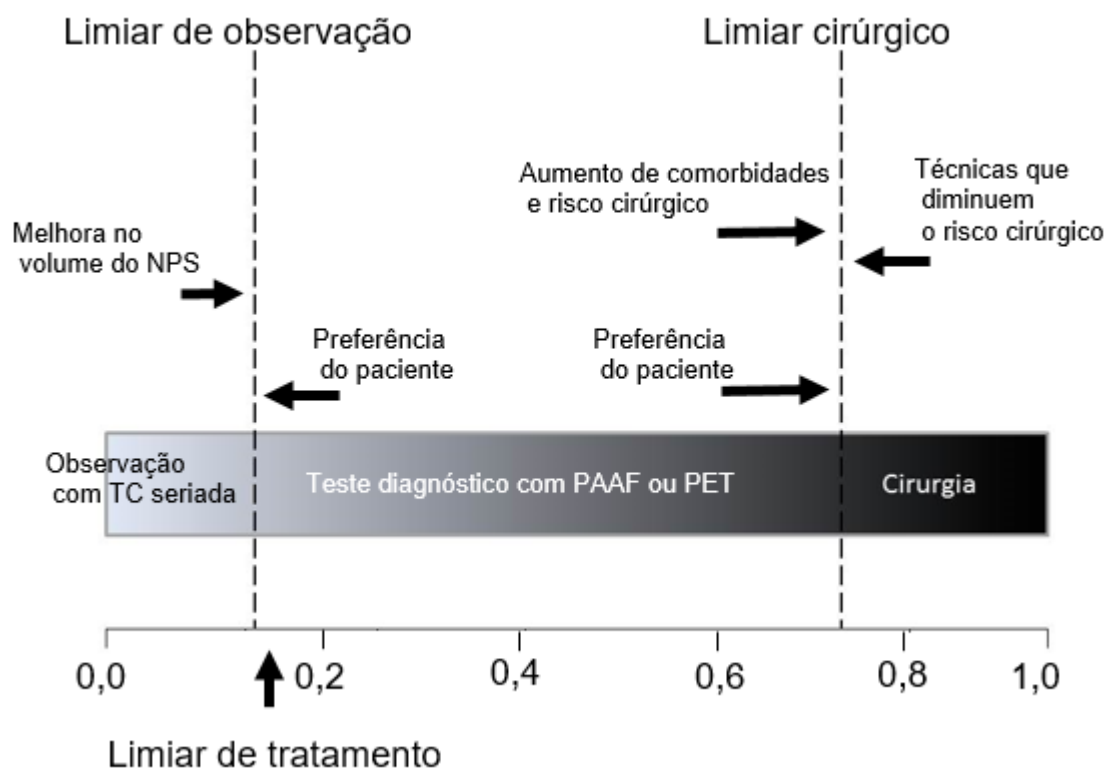
Se, ao contrário, a probabilidade pré-teste é elevada (arbitrada em valor superior a 60 a 65%¹⁷), os *guidelines* sugerem que o paciente seja submetido a diagnóstico tissular, desde que suas condições clínicas o permitam (sem riscos inaceitavelmente altos) e respeitando suas preferências, com biópsia transtorácica de aspiração com agulha fina guiada por TC, biópsia transbrônquica ou biópsia cirúrgica por toracoscopia videoassistida, na dependência do tamanho e localização do nódulo. Realização de PET não é consensual nessa situação. Em alguns casos, pode ajudar na seleção de áreas de biópsia e auxiliar o estadiamento pré-operatório, mas ausência de captação na PET não deve adiar o diagnóstico tissular (PATEL, 2013b; GOULD et al, 2013). Dito de outra maneira, o uso da PET nessa situação não altera o algoritmo diagnóstico.

A figura 2, na página seguinte, sintetiza de forma bastante clara as condutas diagnósticas mais indicadas nos protocolos clínicos sobre o manuseio da condição *vis-à-vis* os limiares de malignidade mencionados.

¹⁶ Este valor é chamado por alguns autores de “limiar de observação” (OST; GOULD, 2012)

¹⁷ Esse ponto de corte superior é também chamado por alguns autores de “limiar cirúrgico” (OST; GOULD, 2012). Ressalte-se ainda que há diferenças no limite superior até mesmo entre os protocolos de uma mesma associação. Diferentes publicações do Colégio Americano de Medicina Torácica (ACCP, do inglês *American College of Chest Physicians*) trazem ora o limite como 60%, ora como 65%. Na última edição de seu protocolo clínico de manuseio do NPS, o limite é disposto como 65% (GOULD et al, 2013).

Figura 2 — Probabilidades de câncer pulmonar e limiares de decisão



Legenda: NPS — Nódulo pulmonar solitário; PAAF — Punção aspirativa com agulha fina; PET— Tomografia de emissão de pósitrons.
 Fonte: Adaptado de OST; GOULD, 2012, p. 366.

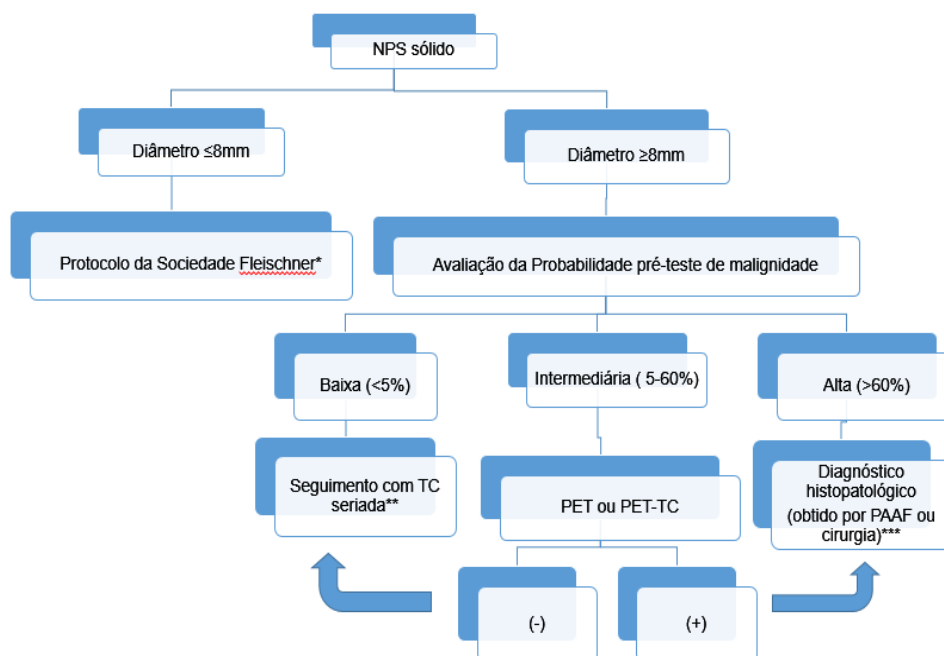
Os NPS na faixa de risco “intermediário” (entre 5% e 60-65%) compreendem a principal janela de oportunidade para o uso da PET-TC. Esses pacientes necessitam de mais testes diagnósticos, de modo a confirmar histologicamente a presença de neoplasia e indicar posterior cirurgia exploratória, após o adequado estadiamento ganglionar e a distância. Nesse sentido, ganha importância a inclusão da PET-TC como teste diagnóstico não invasivo para detectar o NPS maligno. As técnicas invasivas indicadas nessa confirmação são os vários tipos de biópsia já assinalados anteriormente, e cuja utilidade e desempenho diagnóstico, bem como as complicações associadas, serão mais bem discutidas na seção 2.3.2.

Diversos protocolos clínicos de manuseio do NPS (OST; GOULD, 2012; PATEL, 2013b; NCCN, 2014) defendem que, na presença de probabilidade intermediária, se realize exames com PET ou PET-TC antes da realização de biópsias de confirmação tissular. Em virtude de sua acurácia diagnóstica, a PET poderia ajudar

a eliminar alguns procedimentos diagnósticos invasivos e potencialmente desnecessários, modificando a estratificação pré-teste de risco da neoplasia. Diagnóstico presuntivo de malignidade do NPS por presença de foco captante neste exame ou, indiretamente, de comprometimento linfático mediastinal ou à distância, podem justificar a indicação mais orientada de uma biópsia invasiva. Ao contrário, um exame PET negativo permite uma alternativa de seguimento com TC seriadas.

A figura 3 a seguir sumariza as diferentes condutas preconizadas para o manuseio do NPS segundo o risco de malignidade.

Figura 3 — Algoritmo Diagnóstico nos Casos de NPS sólido segundo estratificação do risco de malignidade



Legenda: TC — Tomografia computadorizada; NPS — Nódulo Pulmonar Solitário; PET— Tomografia de emissão de pósitrons; PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons combinada com Tomografia computadorizada; PAAF — Punção aspirativa com agulha fina

Observação: (1) Para síntese das recomendações do manuseio dos nódulos menores que 8mm presentes, ver Quadro 4, na página 46 desta tese; (2) Ver recomendações da TC seriada para seguimento no item 2.3.3; (3) Na opção pelo diagnóstico tissular, devem ser considerados as preferências dos pacientes, gravidade das comorbidades, experiências dos centros médicos.

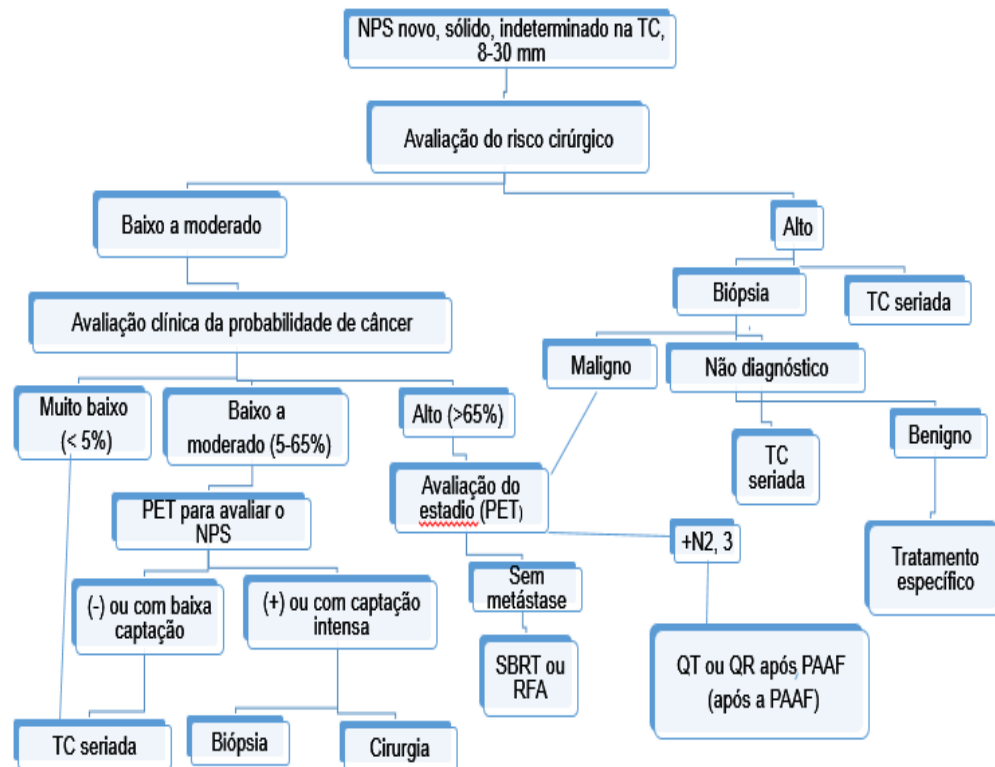
Fonte: Adaptado de Patel et al, 2013b, p. 844.

O último protocolo do Colégio Americano de Medicina Torácica (GOULD et al, 2013) mantém este algoritmo básico de manuseio, mas inclui nas decisões a avaliação de risco dos pacientes para os procedimentos diagnósticos de confirmação e tratamento, bem como seus desejos em relação ao tratamento curativo, partindo da premissa de alguns indivíduos podem preferir não tratar, particularmente aqueles com

comorbidades graves que elevam seu risco de morte. Em tais indivíduos, pode não fazer sentido realizar biópsia ou mesmo manter vigilância mais regular com a TC, embora seja sempre indicado monitorizar sintomas passíveis de tratamento paliativo. Para indivíduos que desejam tratamento, mas recusam-se ou não podem tolerar cirurgia (mesmo que uma ressecção pulmonar limitada), diagnóstico cirúrgico deve ser evitado, utilizando-se de outras opções para avaliação (imagem funcional, vigilância com TC e biópsia). Antes de começar tratamento não cirúrgico (radiação externa, radioterapia estereotáxica ou ablação por radiofrequência), o diagnóstico de câncer de pulmão também deve idealmente confirmado por biópsia. O esquema modificado de manuseio proposto no documento desse Colégio encontra-se disposto na figura 4, na página subsequente.

É importante ter em mente que a dinâmica do algoritmo diagnóstico deve ser adaptada de acordo com o país. Naqueles com alta incidência de doença inflamatória ou infecciosa e baixa incidência de câncer de pulmão, as estratégias diagnósticas do NPS devem ser alteradas, com o emprego da PET assumindo um papel mais discreto e as biópsias sendo mais utilizadas para determinar a etiologia nodular (MURRMANN, 2014).

Figura 4 — Algoritmo de Manuseio para indivíduos com NPS de 8 a 30mm de diâmetro



Legenda: NPS — Nódulo pulmonar solitário; PET — Tomografia de Emissão de Pósitrons; QR — Quimiorradiação; QT— Quimioterapia; RFA — ablação por radiofrequência, do inglês *radiofrequency ablation*; SBRT— radioterapia estereotáxica, do inglês *stereotactic body radiotherapy*; TC — Tomografia computadorizada;

Observações: Entre indivíduos de alto risco para complicações cirúrgicas, a recomendação é de monitoramento com TC (quando a probabilidade clínico-radiológica de malignidade é baixa a moderada) ou de biópsia (na situação de probabilidade de moderada a alta).

Fonte: Adaptado de Gould et al, 2013, p. e99S

Em meados de 2012, foram publicadas as Diretrizes Nacionais Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (BRASIL, 2012b), que se referiam ao diagnóstico e tratamento definitivo firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral. Essa diretriz foi revogada pela Portaria SAS Nº 957 de 2014 (BRASIL, 2014d), que atualizou o referido protocolo incluindo o uso da tomografia de emissão de pósitrons combinada com a TC (PET-TC), para o estadiamento clínico de pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) potencialmente ressecável, com esse procedimento sendo incluso na tabela de procedimentos, medicamentos, órteses/próteses e materiais do SUS (BRASIL, 2014e).

O material para cito ou histopatologia pode ser obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida, sendo possível ainda que seja feito após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica — segmento, lobo pulmonar ou pulmão. Não há, contudo, no documento nacional, descrição detalhada da conduta a ser tomada para a identificação e caracterização de NPS, sendo previsto o uso da PET somente para a etapa de estadiamento da neoplasia¹⁸.

Considerando a população escolhida para o estudo de custo-efetividade proposto nessa tese — no caso, pacientes com nódulos indeterminados de risco de malignidade intermediário — e o disposto nos algoritmos diagnósticos anteriormente apresentados, a seção seguinte trará algumas informações sobre a acurácia e os riscos associados às tecnologias diagnósticas de manuseio desse problema atualmente disponíveis no SUS, para na sequência examinar de forma mais detida a tecnologia de imagem objeto do trabalho.

2.3 Tecnologias diagnósticas de manuseio do Nódulo Pulmonar Solitário com risco de malignidade intermediária

O diagnóstico definitivo de um NPS repousa na caracterização celular ou tecidual, cujo material pode ser obtido via cirúrgica direta ou por biópsia. Estas técnicas invasivas oferecem risco ao paciente (nestas últimas, sobretudo sangramento e pneumotórax) e são, por vezes, contraindicadas em situações de hipertensão pulmonar, diátese hemorrágica, doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou malformação vascular (SCHREVEENS, 2004).

Em termos das biópsias, a escolha do tipo de técnica a ser usada baseia-se na localização e tamanho do nódulo, na relação deste com as vias aéreas e no risco de

¹⁸A PET-TC ainda não fazia parte das tabelas de pagamento do SUS no momento de edição dessas diretrizes. Entretanto, o documento em questão já assinala sobre sua elevada acurácia para o estadiamento ganglionar mediastinal e à distância, e informa sobre o estudo de custo-efetividade que vinha sendo realizado para subsidiar a decisão de incorporação da tecnologia para essa indicação no SUS. Embora a Lei 12.401 (BRASIL, 2011a), que criou a CONITEC, afirme que toda incorporação de uma nova tecnologia no SUS deve vir acompanhada de protocolo clínico e diretriz terapêutica, até o presente não foi publicada qualquer alteração no documento de 2012.

complicações em um dado indivíduo, bem como com a *expertise* disponível e, sempre que possível, considerando as preferências do paciente. Biópsia transtorácica por agulha guiada por TC é preferida nos nódulos situados nas proximidades de parede torácica, enquanto técnicas broncoscópicas são favorecidas em nódulos de localização central, nas proximidades de um brônquio patente, e em indivíduos de maior risco de pneumotórax com uso da biópsia por agulha (OST, GOULD, 2012; NCCN, 2014).

2.3.1 Broncoscopia

A broncoscopia corresponde ao exame visual direto da cavidade dos órgãos fonadores (laringe) e das vias aéreas, feito por meio de um tubo de observação de fibra óptica (broncoscópio).

A broncoscopia pode ser de dois tipos: rígida e flexível. No primeiro, os cilindros de aço de diâmetros variáveis apresentam na extremidade proximal uma entrada lateral, por onde é permitida a ventilação e a administração de gases. Já na broncoscopia flexível, utiliza-se aparelho maleável, usualmente introduzido via nasal e que não permite qualquer ventilação através dele.

A Sociedade Britânica de Medicina Torácica lista, como principais vantagens deste último tipo de broncoscopia, o fato de não requerer anestesia geral, com os riscos associados ao procedimento, e a possibilidade de acesso às vias aéreas mais distais e aos brônquios dos lobos superiores. Para a broncoscopia rígida, informa como potenciais vantagens o conforto para o paciente associado à anestesia geral; o controle da ventilação e oxigenação durante os procedimentos intervencionais; a possibilidade de remoção de volumes tumorais maiores e um maior controle em caso de ocorrência de sangramento importante (Du RAND et al, 2013).

A broncoscopia é recomendada principalmente para nódulos de localização central, sendo relativamente segura e de acesso mais disseminado entre os serviços, inclusive os brasileiros. Não há, contudo, valores diferenciados por tipo de broncoscópio utilizado na tabela de pagamento de procedimentos do SUS.

Durante a broncoscopia, podem ser realizadas a biópsia endobrônquica (BE) e o escovado citológico para lesões visíveis endoscopicamente, assim como biópsia

transbrônquica (BTB) para lesões de parênquima (guiadas ou não por fluoroscopia) e punção aspirativa para as lesões mediastinais¹⁹ (FIGUEIREDO et al, 2013). Cada procedimento de coleta de material acima citado possui eficácia específica. O desempenho diagnóstico da biópsia transbrônquica para um carcinoma endoscopicamente visível é elevado, mas existe ampla variabilidade de acurácia para NPS periféricos sem anormalidades endoscópicas (HUANG et al, 2009).

A sensibilidade da biópsia transbrônquica tradicional para nódulos malignos de diâmetro inferior a 2 cm varia grandemente dependendo do tamanho e localização (distância do hilo pulmonar): de 5 a 76%, com mediana de 31%, segundo Rivera et al (2007), e de 14 a 63%, segundo Memoli et al (2012). Presença de lesões com “sinal brônquico” (achado de um brônquio conduzindo à lesão) eleva as chances de sucesso da biópsia transbrônquica.

Em um sumário de evidências sobre as diferentes modalidades para o diagnóstico de lesões pulmonares suspeitas de malignidade, Schreiber e McCrory (2003) examinaram a sensibilidade da broncoscopia e das diversas técnicas de confirmação por esse procedimento segundo a localização das lesões suspeitas e o tamanho do nódulo²⁰. Para lesões centrais, a sensibilidade foi avaliada em 30 estudos, com a biópsia endobrônquica apresentando valores mais elevados (74%, 20 estudos) que o escovado (59%, 18 estudos) e lavagem brônquicas (48%, 12 estudos). A sensibilidade do aspirado brônquico — de 23% a 90% (média de 56%) — foi limitada a oito estudos, com grandes diferenças no tamanho da população e inconsistências nas técnicas. A sensibilidade global de todas as modalidades combinadas foi de 88% para doença endobrônquica centralmente localizada (14 estudos, 3.754 pacientes).

¹⁹A biópsia endobrônquica consiste na obtenção de amostra de material presente na luz das vias aéreas, enquanto a biópsia transbrônquica consiste na retirada, a partir do uso de uma pinça em forma de fórceps, de uma ou mais amostras de tecido pulmonar através da parede dos brônquios. Pode utilizar-se um fluoroscópio como guia para identificar a zona e, assim, diminuir o risco de uma perfuração acidental do pulmão e pneumotórax. Punção aspirativa transbrônquica com agulha é utilizada principalmente para lesões mediastinais, inclusive linfonodos, ou submucosas. A lavagem broncoalveolar é um procedimento que pode ser utilizado para obter amostras das vias aéreas menores, que não podem ser observadas através de um broncoscópio convencional, e consiste na instilação de solução salina e posterior aspiração do líquido, contendo material acelular e não celular, através do instrumento. Já o escovado brônquico consiste na introdução de uma escova pelo canal de trabalho do broncoscópio, que é utilizada para friccionar por movimentos de vai-e-vem uma lesão ou área de interesse e depois recolhida, permitindo recolhimento de material para exame ao microscópio. Para maiores detalhes sobre as técnicas, ver Silva et al (2012).

²⁰Como a maioria dos estudos estava limitado a pacientes com carcinoma broncogênico com confirmação histopatológica, apenas a sensibilidade foi avaliada.

No caso das lesões periféricas, a sensibilidade da broncoscopia (também examinada em 30 estudos) mostrou o escovado brônquico com melhores resultados (52%, 15 estudos), seguida da biópsia transbrônquica (46%, 18 estudos) e da lavagem brônquica (43%, 13 estudos). Embora o aspirado transbrônquico mostrasse sensibilidade de 67%, houve grandes diferenças de tamanho da amostra nos cinco estudos examinados. A sensibilidade global para todas as modalidades no diagnóstico de doença periférica foi de 69% em 12 estudos (4.136 pacientes). A síntese também examinou a sensibilidade da broncoscopia (escovação e/ou biópsia) para lesões periféricas segundo o tamanho do nódulo (8 estudos), usando ponto de corte de 2 cm de diâmetro. A sensibilidade para nódulos menores de 2 cm (341 pacientes) foi de 33% e acima desse diâmetro (879 indivíduos) de 62%.

Publicação mais atualizada do Colégio Americano de Medicina Torácica (RIVERA et al, 2013) examinou a performance de várias modalidades diagnósticas para o NPS em pesquisa sistemática nas bases MEDLINE, HEALTHSTAR e Colaboração Cochrane, realizada em julho de 2011. A sensibilidade global da broncoscopia com broncoscópico flexível foi de 88% (35 estudos, 4.507 pacientes). Biópsia direta de lesões centrais visíveis foi a técnica mais utilizada, com sensibilidade de 74%. As sensibilidades da lavagem e escovação brônquicas mostraram resultados inferiores — 48% e 59%, respectivamente — e estes eram frequentemente combinados à biópsia. No caso das lesões periféricas — definidas como aquelas não visíveis para além dos brônquios segmentares — a sensibilidade sumária da broncoscopia (todas as modalidades) foi menor: 78% (34 estudos, 5.742 pacientes). Biópsias transbrônquicas mostraram a melhor sensibilidade (57%, 21 estudos) que a escovação (54 %, 18 estudos) e lavagem brônquica (43%, 14 estudos). A maioria dos estudos usou fluoroscopia, que aumenta a sensibilidade da broncoscopia, de forma rotineira. Os autores sinalizaram ainda que o número de espécimes obtidos na biópsia transbrônquica foi determinante na sensibilidade: 45% com uma amostra vs 70% para seis espécimes. A sensibilidade da broncoscopia era também maior se a TC mostrava um brânquio estendendo-se a lesão periférica (60% vs 25%). Como no estudo anterior de Schreiber e McCrory (2003), o tamanho da lesão periférica afetou a sensibilidade: 34% nos nódulos de diâmetro menor que 2 cm (383 pacientes) vs 63% naqueles maiores que essa medida (984 pacientes).

Novas técnicas guiadas — como a broncoscopia guiada por ultrassom endobrônquico ou broncoscopia por TC multiplanar — e broncoscópios ultrafinos

parecem possuir desempenho diagnóstico superior à técnica tradicional, podendo auxiliar na redução do número de procedimentos e nas complicações associadas a outra técnica concorrente aos procedimentos broncoscópicos, no caso as biópsias transtorácicas por punção aspirativa por agulha fina guiada por TC. Entretanto, há, também, grande variedade de seus resultados.

A broncoscopia por navegação eletromagnética, que combina broncoscopia virtual por TC simultânea com broncoscopia por fibra óptica em tempo real, é outra ferramenta proposta para orientar a biópsia das lesões nodulares periféricas (GOULD et al, 2013).

Metanálise de Memoli e colaboradores (2012), com 39 estudos (3.004 pacientes com 3.052 lesões), examinou a acurácia diagnóstica de cinco novas modalidades de broncoscopia: broncoscopia por navegação eletromagnética; broncoscopia virtual; broncoscopia por ultrassom endobronquico; broncoscopia ultrafina e ecobroncoscopia radial (do inglês, *endobronchial ultrasound-guide sheath*). Evidenciou uma acurácia diagnóstica sumária de todas as novas técnicas de 70% (IC 95% 67,1-72,9%), variando de 46% a 86,2% entre os estudos, e guardando relação direta com o tamanho do nódulo.

Das novas técnicas acima mencionadas, merece destaque a biópsia transbrônquica guiada por ultrassom endobrônquico²¹, já usada de forma mais frequente em nosso meio, embora ainda não presente nas tabelas de pagamento do SUS. Revisão sistemática (STEINFORT et al, 2011) com 13 estudos (1.090 pacientes) relatou sensibilidade sumária de 73% (IC 95% 70-76%) para lesões pulmonares periféricas, independentemente do tamanho; sensibilidade sumária para nódulos medindo menos que 2,5cm (7 estudos, 580 pacientes) foi semelhante (71%, com IC 95% 66-75%). A medida sumária de especificidade foi de 100% (IC 95% 99-100%), independentemente do tamanho. Os autores destacam, contudo, a baixa qualidade metodológica dos estudos, inconsistência entre os resultados e o fato de que a maioria dos trabalhos padecia dos problemas comuns a estudos de acurácia diagnóstica.

Cabe ainda trazer os resultados de dois ensaios clínicos randomizados comparando a biópsia transbrônquica guiada por ultrassom endobrônquico (BTB-USE) com a biópsia transbrônquica convencional (BTB). Um deles (PAONE et al,

²¹ Esta técnica, surgida no início dos anos 90, consiste no emprego de cateteres com transdutores (*probes*) de ultrassom nas extremidades distais, passados através de broncoscópicos flexíveis, permitindo acesso a nódulos pulmonares periféricos (FERRAZ, 2014).

2005) correspondeu a um ensaio clínico prospectivo cego realizado com 221 pacientes com lesões pulmonares periféricas utilizando BTB (124) e BTB-USE (97). Para pacientes com câncer pulmonar, a sensibilidade foi de 78,7% (IC 95% 68,4-89%) no grupo do BTB-USE e de 55,4% (IC 95% 44,7-66,1%) no grupo BTB ($p < 0,004$), com acurácia de 85% (IC 95% 77,9-92,5%) e 69% (60,6-77,2%), respectivamente ($p < 0,007$). A especificidade foi de 100% para ambas as técnicas. Em pacientes com lesões menores de 3 cm de diâmetro, a sensibilidade e acurácia da BTB foi menor (respectivamente, 30,7%, com IC 95% 16,3-45,3%, e 53%, com IC 95% 40,6-66,3%), enquanto a outra técnica manteve sua performance diagnóstica (respectivamente, 75%, IC 95% 60-90%, e 83%, com IC 95% 72,2-93,7%). Diferença similar de sensibilidade esteve presente em lesões menores de 2 cm: 23% (IC 3-43%) para BTB e 71% (IC 95% 47-95%) para a BTB-USE, respectivamente. No outro ensaio randomizado (ROTH et al, 2011), os resultados mostraram-se diferentes, com sensibilidade da BTB-USE de apenas 11%, em relação a 31% da técnica convencional, o que talvez tenha decorrido da baixa experiência dos broncoscopistas com a técnica auxiliada por ultrassom.

Complicações consequentes à broncoscopia são bastante raras²². Os efeitos adversos mais comuns incluem taqui e bradicardia, sangramento de maior ou menor monta, broncolaringoespasma, tosse, dispnéia, apreensão, dessaturação, pneumotórax e edema pulmonar. O procedimento é usualmente bem tolerado e seguro, mas os pacientes devem ser monitorizados após o procedimento para complicações, incluindo pneumotórax, mesmo quando não tenha havido realização de biópsias. Há um risco aumentado de efeitos adversos com o aumento da idade, mas a frequência absoluta é baixa. Posição do paciente durante o procedimento não influencia as taxas de complicação, com exceção que dessaturação, que é mais comum nos exames realizados em posição supina. A frequência de complicações guarda também relação com a prática de sedação e os procedimentos de amostragem utilizados.

Segundo *guidelines* da *British Thoracic Society* (BRITISH THORACIC SOCIETY, 2001; Du RAND, 2013), o procedimento é extremamente seguro desde que

²²Alguns fatores elevam o risco de complicações, entre os quais: falta de cooperação do paciente, profissional pouco treinado, material inadequado, procedimento prolongado, asma ou enfisema bolhoso graves, hipoxemia refratária, angina instável, distúrbios de coagulação, biópsia pulmonar broncoscópica e procedimento broncoscópico prolongado (SILVA et al, 2012).

realizado por profissionais experientes e tomando algumas precauções básicas. O documento de 2001 refere que uma série de 24.521 procedimentos apresentou taxa de mortalidade de 0,01%, com taxa de complicações maiores de 0,08%, enquanto outro, envolvendo cerca de 48.000 exames, apresentou taxa de mortalidade de 0,02% e de complicações mais importantes de 0,3%. Também menciona que um inquérito realizado no Reino Unido relatou medidas de, respectivamente, 0,04% e 0,12%, respectivamente. Já no *guideline* de 2013 da mesma Sociedade refere que em uma grande série retrospectiva (n=20.986) publicada mais recentemente, complicações graves ocorreram em 1,1% com uma mortalidade de 0,02% (FACCIOLONGO et al, 2009, apud Du RAND, 2013).

As duas complicações associadas aos procedimentos broncoscópicos de maior preocupação são os sangramentos e o pneumotórax. Sangramento de pequena monta ocorre em 0,19% e hemorragia mais grave em 0,26% das broncoscopias. Realização de biópsias se associa a maior taxa de sangramento, que pode atingir a 1,9% em procedimentos que incluem biópsia transbrônquica. A publicação da Sociedade Britânica já citada (Du RAND, 2013) refere taxas de sangramento leve a moderado em 0,8% das biópsias pulmonares transbrônquicas, enquanto a frequência das associadas a biópsia endobrônquica foi de apenas 0,45%. Sangramentos maiores são também mais comuns com o primeiro tipo de biópsias, mas usualmente correspondem a perdas inferiores a 20ml de sangue. A publicação informa ainda, citando estudo de Cordasco et al (1991, apud Du RAND, 2013) que pelo menos dois terços dos sangramentos têm resolução espontânea, havendo necessidade de instilação local de adrenalina no restante.

Pneumotórax representa aproximadamente 10% de todas as complicações, mas raramente apresenta-se em broncoscopia sem realização de biópsias pulmonares transbrônquicas. Pneumotórax após broncoscopia para qualquer indicação ocorre a uma taxa de 1 em 1000 procedimentos (0,1-0,16%). Já a taxa de pneumotórax associada a biópsias transbrônquicas é mais elevada — 1 a 6% — e não parece ser modificada pela realização do procedimento sob fluoroscopia, embora tendo a guarda relação direta com a idade e número de biópsias realizadas (Du RAND, 2013). Necessidade de drenagem torácica é dependente do volume de pneumotórax, podendo chegar a 50% dos casos. A Sociedade Britânica recomenda monitoramento dos pacientes por pelo menos 2 a 3 horas após o procedimento e realização de radiografia de tórax, na presença de sintomas e em casos de maior risco.

Complicações da BTB-USE são também relativamente infrequentes. Na revisão de Steinfert já mencionada, as taxas de complicações variaram entre 0% e 7,4%, com a maior taxa de complicações concentrada em um único estudo, em que quatro participantes experimentaram pequeno sangramento. A taxa de pneumotórax variou entre 0% e 5,1%, com uma taxa sumária de 1,0%. Em uma revisão recente de 14 estudos com 1.627 pacientes (VARELA-LEMA et al, 2009) foi avaliada a efetividade e segurança da técnica e não foram observadas complicações significativas.

2.3.2 Biópsia torácica percutânea guiada por tomografia computadorizada (BTP-TC)

A biópsia de lesões pulmonares guiada por tomografia computadorizada (TC) é uma alternativa diagnóstica para confirmação e malignidade nos NPS, sobretudo naqueles de localização mais periférica, que não podem ser adequadamente atingidos por procedimentos broncoscópicos.

Introduzida há mais de 100 anos, as altas taxas de complicações iniciais foram se reduzindo ao longo do tempo pela melhor disponibilidade dos materiais de biópsia e dos métodos de imagem, enquanto sua acurácia se elevou. Entretanto, deve ser enfatizado que, mesmo com essas melhorias, uma biópsia não diagnóstica não afasta a possibilidade de malignidade, devendo o paciente de risco moderado de malignidade ser mantido sob vigilância estrita.

Inicialmente guiada por radiografia torácica simples ou por fluoroscopia por RX, sua realização hoje é geralmente guiada por TC simples ou helicoidal²³. A utilização da TC, de elevada resolução espacial, mostra claramente o tamanho da lesão, densidade, localização e a relação espacial entre a lesão e órgãos circunvizinhos, permitindo (i) escolher a melhor trajetória da agulha de biópsia, que minimize a passagem através do pulmão, fissuras e vasos; (ii) evitar estruturas como ossos, estruturas adjacentes e alterações parenquimatosas como bolhas enfisematosas; (iii) reduzir o risco de hemorragias graves, pela identificação de vasos importantes, e (iv)

²³Ultrassom é útil apenas para lesões em contato com a parede torácica (pleura e espaço pleural), porque ele não passa através do ar e, portanto, do pulmão aerado (BIRCHARD, 2011). O uso da ressonância magnética para guiar o procedimento é muito limitado, devido aos custos, visualização ruim, dificuldade de acesso ao paciente e com a manipulação dos instrumentos dentro do campo magnético (MANHIRE et al, 2003).

facilitando o controle mais rigoroso da posição final da agulha. Desvantagens associam-se à exposição à radiação ionizante e a necessidade de visualização em tempo real da posição da agulha (XU et al, 2013).

Mais recentemente, o uso de biópsias percutâneas guiadas por fluoroscopia por TC, já disponível em alguns hospitais privados brasileiros, tem se destacado. Comparada aos procedimentos guiados por TC convencional, a fluoroscopia por TC facilita a inserção da agulha até as lesões, reduzindo o tempo de procedimento e a quantidade de inserções da agulha. Na tradicional, é necessário obter uma TC e aguardar o tempo de reconstrução da imagem após o *scan*; como isto consome tempo, é permitido ao paciente respirar, o que pode modificar a relação de posição entre a agulha e a lesão alvo, dificultando o procedimento. Na fluoroscopia por TC, as imagens são obtidas em tempo real e a rápida reconstrução permite que a direção da agulha seja checada e, se necessário, adequadamente ajustada no espaço de uma respiração. Sua disponibilidade é ainda bastante restrita nos serviços e não há evidências conclusivas de superioridade em relação à TC tradicional (HIRAKI et al, 2009; BIRCHARD, 2011).

Pneumectomia prévia e outros casos de pulmão único, suspeita de cisto hidático, de malformação vascular ou de aneurisma são contraindicações absolutas às biópsias percutâneas. Contraindicações relativas incluem coagulopatias ou terapia com anticoagulantes, doença pulmonar grave (obstrução de vias aéreas, doença pulmonar obstrutiva crônica ou enfisema bolhoso), hipertensão arterial pulmonar ou congestão pulmonar importantes, disfunção cardiopulmonar grave, incapacidade do paciente cooperar no procedimento (KHANKAN; AL-MUAIKEEL, 2012; XU et al, 2013).

Contagem de plaquetas e coagulograma completo, incluindo tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial, devem ser solicitados rotineiramente antes dos procedimentos de biópsia para investigar presença de diástese que possa elevar chances de complicações hemorrágicas evitáveis (BIRCHARD, 2011).

Dois tipos de biópsia percutânea transtorácica podem ser realizados, dependendo do tipo de agulha e do tipo de material a ser obtido: punção aspirativa com agulha fina e biópsias com agulha grossa. A seleção do tipo de agulha deve basear-se em fatores relacionados com o procedimento, o propósito de biópsia e as características da lesão.

A estratégia convencional utilizada no presente estudo de custo-efetividade tomou por base a punção aspirativa com agulha fina (PAAF ou FNAB, do inglês *fine needle aspiration biopsy*), que utiliza agulhas de menor diâmetro (20 a 25 *gauge*) e fornece material para análises microbiológicas e citológicas. Tem como vantagens a menor complexidade de execução e a maior rapidez do procedimento, o que facilita seu uso em pacientes mais graves, com defeitos de coagulação ou que apresentam dificuldades para manutenção do decúbito e apneia durante a punção. Por outro lado, tem a desvantagem de necessitar da presença de um patologista no departamento de radiologia, para análise imediata do material coletado, definindo a qualidade e, quando possível, o diagnóstico específico, reduzindo desse modo o número de biópsias realizadas e, conseqüentemente, a morbidade do procedimento²⁴. Se o que se pretende é apenas documentar o diagnóstico da doença maligna, dispensando um diagnóstico histológico específico para tomada de decisão e conduta terapêutica, sua acurácia é bastante boa (GUIMARÃES, 2011).

Já as biópsias com agulha grossa, de bisel cortante (Bcore, assim chamadas por conta do termo em inglês *core needle biopsy*), geralmente utilizam agulhas de maior calibre, embora recentemente tenham sido desenvolvidas agulhas mais cortantes automatizadas finas (18 a 20 *gauge*). Permitem amostras tissulares maiores, geralmente mais apropriadas para avaliação histológica, possibilitando que o diagnóstico de lesões benignas seja feito com maior certeza, melhorando dessa forma a acurácia global dessa técnica (BOSKOVIC et al, 2014). Para equipes que não têm patologista disponível, essa modalidade de biópsia é recomendada, pelo maior volume de amostras na biópsia, sem elevação significativa da taxa de complicações, principalmente para nódulos pequenos (MANHIRE, 2003). Ressalte-se a recomendação de realização de, no mínimo, duas amostras, quando há a suspeita de malignidade nodular e não realização de biópsia de congelação (LUCIDARME et al, 1998).

As taxas de acurácia das biópsias percutâneas guiadas por TC variam grandemente entre os trabalhos, de 64% a 97% (LI et al, 1996; CONNOR et al, 2000; KLEIN et al, 2000; KHANKAN; AL-MUAIKEEL, 2012; BIRCHARD, 2011). Em um

²⁴Segundo Chojniak et al (2006) e Guimarães (2011), por questões logísticas, incluindo espaço na sala de TC, rotina do departamento de anatomia patológica, disponibilidade do patologista de acordo com a rotina do serviço de imagem e questões de custos, poucos serviços conseguem dispor de uma estrutura que atenda a estas condições e, frequentemente, os procedimentos percutâneos são realizados sem a presença deste profissional.

estudo retrospectivo de 1.300 procedimentos consecutivos de biópsia realizados em um hospital paulista de natureza jurídica privada mas que atende ao SUS, Chojniak e colaboradores (2006) demonstraram que, para as 530 lesões pulmonares²⁵, as taxas de material adequado e de diagnóstico específico sempre foram melhores com a biópsia com agulha grossa (respectivamente, 95% e 82%) do que com a PAAF (85% e 67%, respectivamente). Nesses procedimentos, as taxas de resultados não diagnósticos foram de 4 a 41%, com mediana de 20,5%, para PAAF guiada com TC (GOULD,2013), e 12% nos casos de Bcore (BESLIC, 2012). Taxas de resultados falso-negativos podem chegar a 60% nos pacientes com achados benignos não específicos (LANDRENEAU et al ,1998).

Metanálise de Lacasse e colaboradores (1999) examinou a performance da biópsia percutânea realizada por PAAF no diagnóstico de lesões pulmonares localizadas, a partir de busca na literatura de língua inglesa publicada até 1996, com todos os casos diagnosticados verificados por biópsia cirúrgica, cultura ou seguimento clínico de um ano; citologia de forma isolada, mesmo quando confirmada por outro sítio, não foi aceita como padrão de referência. Incluiu 48 estudos e relatou sensibilidade da PAAF de 86,1% (IC 95% 83,8-88,4) e especificidade de 98,8% (IC 95% 98,4-99,2) para nódulos malignos (48 estudos) e valor preditivo positivo (VPP) de 72%. A acurácia para o estabelecimento de um diagnóstico de benignidade específico em 20 estudos mostrou sensibilidade de 99,8% (IC 95% 99,6-100%) e especificidade de apenas 44,2% (IC 95% 31,2-57,2%), com valor preditivo negativo (VPN) de 0,005%.

Em 2003, Schreiber e McCrory realizaram atualização dessa metanálise para o período até julho de 2001, como parte de um estudo em que examinavam diversas modalidades para o diagnóstico de NPS. Utilizaram os mesmos critérios de inclusão, exceto pelo fato que incluíram apenas estudos com população mínima de 50 indivíduos²⁶. Foram incluídos 19 novos trabalhos e recalculadas as medidas sumárias do conjunto (61 estudos), obedecendo o ponto de corte de tamanho mínimo de

²⁵O estudo examinou 1.300 procedimentos, realizados em 1.174 pacientes, com biópsias em várias localizações. Destas biópsias, 628 foram tóricas, sendo 530 pulmonares. Os dados mencionados referem-se apenas a estas, porque os autores trazem dados desagregados. Não é possível afirmar, contudo, se e quantas foram realizadas em pacientes SUS, dado que esta entidade beneficente sem fins lucrativos da esfera administrativa privada atende a pacientes particulares e ao SUS.

²⁶Lacasse et al (1999) não estabeleceu população mínima e incluiu estudo com apenas 22 pacientes.

população. O número de pacientes por estudo variou entre 50 e 1.204 pacientes e a prevalência de malignidade entre 58% e 93%. A sensibilidade sumária para a PAAF foi de 90% (IC 95% 88-92%), com os estudos individuais mostrando valores dessa medida entre 62% e 99%. Não houve diferenças importantes quando se examinaram os resultados separados apenas para os estudos novos não incluídos na metanálise de Lacasse. A especificidade sumária foi de 97% (IC 95% 96-98%), variando nos estudos originais de 93 a 100% e sem grandes diferenças de especificidade para qualquer grupo analisado.

Os autores não conseguiram fazer análise de subgrupo por tamanho de lesão, dados os diferentes pontos de corte utilizados pelos autores do trabalho e, também, pela diferença nas técnicas de imagem que guiaram o procedimento. Contudo, mencionam, especificamente, dois trabalhos, ambos com prevalência de malignidade na população estudada elevada (80% e 88%) procedimentos guiados por TC, que apontam para uma tendência de pior desempenho diagnóstico nas lesões menores. Em um deles (LAURENT et al, 2000), que incluiu 202 pacientes examinados por biópsia com agulha cortante (*Bcore*), a sensibilidade foi de 95% (IC 95% 89-98%) nas lesões maiores que 2 cm de diâmetro e 91% (IC 95% 79-97%) nas menores desse diâmetro. Em outro estudo (LI et al, 1996), com 97 indivíduos submetidos à biópsia de aspiração e que usou como ponto de corte do tamanho nodular 1,5 cm de diâmetro, a sensibilidade do PAAF foi de 94% (IC 95% 84-98) para aqueles maiores que este ponto e de 78% (IC 95% 56-92) para os menores.

Outra análise de subgrupo realizada comparou o tipo de técnica de imagem que guiou o procedimento de biópsia e mostrou que procedimentos guiados por TC apresentavam maior sensibilidade do que aqueles por fluoroscopia convencional. Usando um modelo randômico, em virtude da heterogeneidade encontrada, as sensibilidades sumárias foram de, respectivamente, 92% (IC 95% 90-94) e 88% (IC 95% 85-90), com estas diferenças relacionadas ao tamanho da lesão. As especificidades combinadas foram idênticas: 97%, IC 95% 96-98%. Não se incluíram estudos com biópsias guiadas por fluoroscopia por TC.

Os autores não puderam combinar os resultados de acurácia por tipo de biópsia. Mencionam, contudo, dois estudos, que compararam diretamente biópsia de aspiração e com agulha cortante (*Bcore*), ambos encontrando sensibilidades similares: respectivamente, 86% vs 92%, no estudo de Klein et al (1996) e 98% vs 98,4%, no trabalho de Böcking et al (1995). A *Bcore* teve, contudo, maior capacidade

de determinar um diagnóstico específico para lesões não malignas (100% vs 44%, no primeiro trabalho citado e 100% vs 50%, no outro).

Mais recentemente, a revisão sistemática de Yao et al (2012) examinou comparativamente a acurácia do PAAF *versus* Bcore. Nove estudos foram incluídos, a partir de pesquisa nas bases bibliográficas MEDLINE e EMBASE, realizada até setembro de 2009. Para identificação entre benignidade e malignidade, as faixas de sensibilidade da PAAF e da Bcore foram de, respectivamente, 81,3-90,8% e 85,7-97,4%; para a especificidade de 75,4-100% e 88,6-100%, e para a acurácia de 79,7-91,8% e 89-96,9%. Para diagnóstico mais específico (subtipo histológico de malignidade ou diagnóstico benigno específico), as medidas de sensibilidade foram similares: de 56,3% a 86,5% para PAAF *versus* 56,5-88,7% para a biópsia com agulha grossa, mas muito mais favoráveis a segunda em termos de especificidade (6,7-57,1% *versus* 52,4%-100%) e acurácia (40,4-81,2% e 66,7%-93,2%, respectivamente). Os autores referiram também que, comparada a PAAF, a biópsia com agulha grossa não resultou em maior taxa de complicações (pneumotórax ou hemoptise).

Alguns estudos têm apontado uma acurácia diagnóstica mais elevada das biópsias guiadas por fluoroscopia por TC. Yamagami et al (2003) referiram acurácia de 88% para lesões de tamanho igual ou menor que 1cm. Em um grande estudo retrospectivo envolvendo 1.000 biópsias realizadas em 901 pacientes com agulhas cortantes de 20 *gauge* de diâmetro guiadas por fluoroscopia por TC, Hiraki e colaboradores (2009) encontraram uma taxa de resultados não diagnósticos de 0,6%, com sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de malignidade de 94,2% e 91,1%, respectivamente, e acurácia diagnóstica de 92,7%. Também examinaram, por análise de regressão multivariada, os fatores de risco para falha diagnóstica, identificados como: obtenção de dois ou menos espécimes (OR 2,43, p=0,007); localização das lesões em lobo inferior (OR 2,5, p=0,003); diagnóstico confirmado de malignidade (OR 7,16, p =0,007), e lesões de menos de 1 cm (OR 3,85, p=0,016).

Embora as técnicas de biópsia torácica percutânea sejam consideradas menos invasivas que aquelas realizadas dentro de procedimentos cirúrgicos, não estão isentas de complicações. Pneumotórax, hemorragia pulmonar, hemotórax e hematoma de parede são as complicações mais frequentes. Outras, mais raras, incluem hemomediastino, tamponamento cardíaco, embolismo gasoso, reações vasovagais e disseminação tumoral no trajeto da agulha (LAL et al, 2012).

O pneumotórax é uma complicação frequente do procedimento, com frequência entre 17% a 54%, sendo a principal causa de aumento da morbidade e aumento da permanência hospitalar (WU et al, 2011; LAL et al, 2012). Diversos fatores aumentam o risco dessa complicação. Entre os fatores relacionados ao estado clínico do paciente, destaca-se a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave que, não apenas eleva sua incidência, mas também as chances de toracostomia após a incidência do pneumotórax. Outros fatores de risco relacionam-se à localização e tamanho da lesão no parênquima pulmonar (maior incidência em lesões de pequeno diâmetro e nas mais profundas, pelas dificuldades técnicas associadas); características técnicas do procedimento (trajetos longos da agulha (>4cm), ângulo de entrada da agulha, e punções de repetição) e tipo de material utilizado (WU et al, 2011). Por fim, o grau de experiência do profissional que realiza o procedimento também impacta nas chances de ocorrência dessa e de outras complicações (WINOKUR et al, 2013).

A metanálise de Lacasse et al (1999) já mencionada avaliou a taxa de incidência de pneumotórax associada a biópsia percutânea e a necessidade de drenagem torácica associada. Pneumotórax foi relatado em 36 dos 48 estudos incluídos, com incidência variando de 3,1% a 41,7%. A taxa de incidência sumária correspondeu a 24,5% (IC 95% 21,1-27,9%) e o uso de uma agulha grossa não esteve claramente associado a um maior risco de pneumotórax. Este último achado é reproduzido na metanálise de Yao (2012), que não encontrou diferenças estatisticamente significantes entre os dois tipos de biópsias, nem entre os estudos prospectivos nem nos não prospectivos. Por fim, Wiener e colaboradores (2011) relatam um estudo de base populacional voltado a estimar os riscos de complicações subsequentes à biópsia transtorácica de nódulos pulmonares guiada por TC, a partir das informações de 15.865 pacientes adultos submetidos ao procedimento em 2006. Utilizou duas bases de dados administrativos (*Healthcare Cost and Utilization Project State Inpatient Databases* e *State Ambulatory Surgery Databases*), cobrindo os estados americanos de Califórnia, Flórida, Michigan e Nova Iorque, representando 28,2% da população do país. O risco de pneumotórax de qualquer tamanho foi de 15% (IC 95% 14-16%).

Drenagem torácica é indicada se o pneumotórax pós-biópsia se torna sintomático ou persiste aumentado nas radiografias torácicas de controle pós-procedimento. Na metanálise de Lacasse (1999), necessidade de drenagem torácica

variou entre 0% a 16,6%, com medida sumária de 6,8% (IC 95% 5,5-8,1%). Já no estudo de Wiener (2011), 6,6% (IC 95% 6-7,2%) de todas as biópsias resultaram em pneumotórax que necessitou de drenagem. A realização deste procedimento terapêutico teve impacto no tempo de permanência ($p < 0,001$) e no desenvolvimento de insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica ($p = 0,02$).

Hemorragia pulmonar é a segunda complicação mais comum da biópsia pulmonar percutânea, com frequência variado de 4 a 27%, com os menores valores correspondente a ocorrência de hemoptise e os maiores a presença de imagem radiológica de opacidade peri-lesional pós-biópsia. Hemotórax é muito raro ($< 0,1\%$) (WU et al, 2011). Tal como no pneumotórax, pequeno tamanho do nódulo e sua profundidade associam-se a maior risco, bem como lesões mais centrais, hipertensão arterial pulmonar, tumores vasculares, alterações de coagulação. No estudo de Wiener (2011), 1% (IC 95% 0,9-1,2%) de todas as biópsias guiadas por TC foram complicadas por hemorragia.

No que se refere às complicações menos frequentes, embolismo gasoso é potencialmente fatal, mas de ocorrência muito rara. Sua frequência, em um inquérito de complicações graves associadas a 9.783 biópsias realizadas no Japão, foi de apenas 0,061% de casos (TOMIYAMA et al, 2006). No estudo de Wiener (2011), já citado, a complicação sequer foi mencionada.

Cabe destacar que não se identificou, nas sínteses de literatura ou nos estudos de base populacional referidos acima, qualquer menção à morte associada a procedimentos de biópsia, independentemente do tipo de biópsia utilizada.

Estudos nacionais relativos a complicações da biópsia percutânea são escassos e geralmente referem-se a séries de casos de um único centro. Destacam-se, pelo volume de procedimentos, dois trabalhos. O de Chojniak et al (2006) analisou 628 procedimentos torácicos, realizados entre 1994 e 2000, em um centro oncológico de São Paulo, identificando uma taxa de pneumotórax de 16% (76/486) nas biópsias por aspiração e de 6% (8/142) das Bcore, e de 0,6% de hemoptises importantes e de 0,4% de hemotórax, todos associados a PAAF. Drenagem torácica foi realizada em 4,9% dos casos, também relacionados estritamente a biópsia com agulha fina. Guimarães et al (2014a) realizou um estudo retrospectivo de 434 pacientes consecutivos submetidos a 459 biópsias realizadas entre 2006 e 2011 em base ambulatorial, utilizando Bcore (19,7%) ou PAAF (71,6%). Complicações ocorreram em 13,8% dos casos, sendo as mais frequentes pneumotórax (9,4%), seguida de

hematoma (2,4%) e hemoptise (2%). As taxas de complicação não diferiram por tipo de biópsia (14,1% PAAF vs 12,4% Bcore, $p>0,05$), porém a incidência de pneumotórax foi significativamente maior nas primeiras (respectivamente 11,1% vs 3,1%, $p<0,05$), enquanto o inverso ocorreu para o hematoma torácico (Bcore 7,2% vs 1,1% PAAF, $p<0,05$). Para os casos de hemoptise, não houve diferença entre as técnicas. Drenagem torácica foi necessária em apenas 2,5% dos casos de pneumotórax, todos secundários a PAAF. Ao discutir seus achados, Guimarães (2014a) sinaliza que taxas elevadas de pneumotórax associadas ao procedimento PAAF, quando comparado ao Bcore, derivam da complexidade e dificuldade de acesso da PAAF às lesões hilares, com a ressalva de que lesões maiores e com localização periférica se relacionam com melhores resultados desse tipo de biópsia.

No manuseio do NPS sólidos, indeterminados, em pacientes de risco moderado sem incorporação da PET ao algoritmo, os casos negativos à biópsia procederiam para um seguimento controlado com TC de tórax seriadas. Os casos positivos à biópsia, de biópsias inconclusivas ou casos com à biópsia negativa, mas onde o paciente deseja fortemente uma certeza de que não possui uma lesão maligna, seguiriam para procedimento cirúrgico (toracotomia aberta ou por videotoracoscopia), que tem dupla finalidade: estabelecer o diagnóstico definitivo e, quando positivo, realizar o procedimento terapêutico, se o estadiamento realizado assim o indicar e as condições clínicas do doente permitirem.

Como esta é a sequência de manuseio hoje disponível no SUS, dado que a PET não está incorporada às tabelas de pagamento para NPS, estas duas alternativas serão apresentadas antes de se discorrer mais detidamente sobre o PET *scan* e seu potencial papel diagnóstico nessa indicação.

2.3.3 Monitoramento com tomografia computadorizada seriada

O acompanhamento com TC seriadas de baixa dose e cortes finos visa identificar eventual crescimento dos NPS e/ou surgimento de outras características radiológicas sugestivas de malignidade antes não presentes, que poderiam indicar necessidade de ressecção cirúrgica, naqueles pacientes candidatos ao procedimento operatório.

Esta vigilância permitiria evitar procedimentos invasivos desnecessários e deve se estender por pelo menos dois anos, já que estabilidade radiológica neste período é fortemente presuntiva de evidência de benignidade (YANKELEVITZ; HENSCHKE, 1997), uma vez que, como já referido, nódulos malignos tendem a dobrar de volume dentro de 400 dias (OST et al, 2003)²⁷.

As diretrizes mais recentes recomendam TC seriadas de baixa dose, sem contraste, e utilizando-se de cortes finos, realizadas com 3 a 6 meses, 9 a 12, e 18 a 24 meses, com os exames sendo comparados a todos os estudos prévios, especialmente a TC inicial (GOULD et al, 2013; PATEL et al, 2013a). O mais recente *guideline* da Sociedade Britânica de Tórax sugere que TC repetidas para avaliar crescimento tem maior sensibilidade e especificidade para detectar malignidade com um ano ou mais do seguimento, que os exames realizados mais precocemente (CALLISTER et al, 2015).

Metanálise de Zhang e colaboradores (2014) com um total de 32 estudos (2.954 pacientes) avaliou a acurácia da TC torácica no diagnóstico diferencial do NPS, encontrando elevada sensibilidade sumária (90%, IC 95% 88-91%) e especificidade sumária moderada (70%, IC 95% 68-73%), reforçando sua importância na avaliação do NPS, apesar de não serem apresentados dados referentes às características do NPS, como por exemplo diâmetro da lesão ou outra característica nodular.

Cabe, por fim, assinalar que medidas de tamanho do NPS estão sujeitas a erros e podem haver avaliações falso-positivas e falso-negativas de crescimento, mesmo que os métodos para detecção deste venham evoluindo. Medidas manuais de

²⁷Yankelevitz e Henschke (1997) trazem uma discussão interessante sobre como o conceito de estabilidade do tamanho do nódulo pulmonar se estabeleceu no meio médico, ao longo do tempo, como um indicativo de benignidade e do valor preditivo de seu significado, que não permitiria um estabelecimento tão confiável desse parâmetro nessa definição. Entretanto, o limiar temporal encontra-se assim estabelecido na maioria dos protocolos de manuseio do NPS.

diâmetros possuem acurácia e confiabilidade limitadas, o que tem levado ao desenvolvimento de métodos de medidas eletrônicas de diâmetro e, também, a técnicas que se propõem fazer medidas de volume e de massa. Entretanto, segundo Gould e colaboradores (2013), os estudos existentes sobre estas últimas são igualmente com pequenas amostras, retrospectivos, de desenho não controlado e apresentam resultados inconclusivos.

2.3.4 Exploração diagnóstica por cirurgia: Toracotomia exploratória e Cirurgia torácica vídeo-assistida

A ressecção cirúrgica tanto pode representar o padrão ouro para o diagnóstico como o tratamento definitivo de um nódulo maligno. A decisão de perseguir um diagnóstico cirúrgico deve sempre pesar os benefícios do diagnóstico definitivo em relação aos riscos associados ao procedimento em si e da cirurgia definitiva. Se o nódulo é comprovado como um câncer pulmonar primário, diagnóstico, estadiamento (avaliação da extensão da doença) e ressecção terapêutica, quando as condições clínicas do paciente permitem, frequentemente são completados em um único procedimento operatório. A importância da ressecção para esses indivíduos reside no melhor prognóstico e sobrevida dos casos descobertos e tratados sem maior retardo, quando a doença ainda se encontra menos disseminada, (VAN RENS et al, 2000; STRAND et al, 2006).

Toracotomia, cirurgia torácica vídeoassistida e mediastinoscopia podem ser usadas de forma isolada ou em combinação, dependendo das circunstâncias clínicas, para atingir esse propósito.

A toracotomia exploradora é indicada quando os métodos diagnósticos anteriormente descritos, isolados ou em combinação, são inconclusivos em relação ao diagnóstico de malignidade pulmonar. O procedimento permite a avaliação simultânea da extensão local e do grau de operabilidade. No entanto, é invasivo e suas complicações são maiores do que os de qualquer outro procedimento de biópsia pulmonar, por causa dos riscos da anestesia geral, trauma cirúrgico e uma estadia mais longa do hospital, com mais desconforto pós-operatório. Hemorragia, infecção,

pneumotórax, fístula broncopleural e reações aos anestésicos são as principais complicações.

A confirmação de malignidade é feita a partir de biópsia de congelação²⁸. Em estudo (NASHEF et al, 1993) onde 60 pacientes consecutivos submetidos, durante um ano, a toracotomia exploratória por suspeita de câncer pulmonar sem diagnóstico histológico prévio, a avaliação macroscópica pelo cirurgião foi registrada, uma biópsia de congelação foi obtida e após a realização do procedimento, ambos — o veredito do cirurgião torácico e o resultado da biópsia de congelação — foram comparados ao diagnóstico histológico definitivo baseado em cortes em parafina. Das 50 lesões malignas, 43 foram identificadas pelo cirurgião e 47 pela biópsia de congelação (sensibilidade de respectivamente, 86% e 94%). Das 10 lesões benignas, 4 foram identificadas pelo profissional e 9 pelo exame de congelação (sensibilidade de 40% e 90%, respectivamente).

Mortalidade por toracotomia exploratória varia de 0,5 a 1,6% (GOULD et al, 2003), chegando a taxas mais altas em séries mais antigas — 3 a 7% (OST; FEIN, 2000), e seu uso vem sendo progressivamente repostado pela cirurgia torácica videoassistida.

A cirurgia torácica vídeo assistida (CTVA, com correspondência em língua inglesa de VATS, *Video-assisted thoracoscopic surgery*) representa um procedimento minimamente invasivo desenvolvido como uma alternativa às toracotomias abertas, de maior morbidade e mortalidade, e que pode ser usado tanto com finalidade diagnóstica como terapêutica. O procedimento é considerado diagnóstico quando realizado para avaliação da condição de ressecabilidade do nódulo sob estudo, e terapêutico, quando ocorre a remoção cirúrgica do tumor. Protocolo recentemente publicado pelo Colégio Americano de Medicina Torácica (HOWINGTON et al, 2013) recomenda que pacientes com nódulo pulmonar maligno recentemente diagnosticado sejam preferencialmente submetidos à cirurgia torácica videoassistida (CTVA) do que à toracotomia para ressecção pulmonar anatômica, quando em centros com experiência nessas cirurgias.

Esse procedimento encontra-se presente nas tabelas de procedimentos do SUS (código 02.09.04.005-0), para ser realizado em modalidade hospitalar (incluindo Hospital/dia), mas sua disponibilidade nos serviços públicos é ainda muito restrita

²⁸ No Brasil, há dificuldades de garantir a presença de patologistas nos centros cirúrgicos no momento da coleta de material da biópsia, ou mesmo dados sobre essa frequência.

devido à alta complexidade, necessidade de equipamentos e *expertise* específicas e porque, segundo os especialistas consultados durante a realização desse estudo, o custo dos grampeadores necessários à realização do procedimento não dispõe de cobertura em separado no SUS.

A técnica envolve a inserção de um toracoscópio através de uma pequena incisão, conectado a uma câmera que transmite imagens do campo cirúrgico para um monitor de alta resolução, permitindo o exame da cavidade torácica e a manipulação de instrumentos que possibilitam tanto a remoção do tecido pulmonar para biópsias por congelação diagnósticas ou confirmatórias de malignidade (GUIMARÃES et al, 2014b).

Embora a literatura informe que o procedimento é menos invasivo e com menor morbidade que a toracotomia aberta, dados sobre as complicações da ressecção diagnóstica (em cunha) pela CTVA são esparsos, os quais se concentram sobretudo nas cirurgias de ressecção lobar ou pneumectomias (ALLEN et al, 1993; GOULD et al, 2003).

Os resultados oncológicos são descritos como semelhantes ao procedimento aberto, com tendência a menor desconforto e intensidade de dor pós-operatória, menor taxa de complicações pós-cirúrgicas, menor tempo de drenagem torácica e de internação (TOMASZEK et al, 2009). Na revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (12 estudos com 670 pacientes) feita por Sedrakyan e colaboradores (2004), a CTVA esteve associada, em cinco dos sete estudos onde a técnica foi usada, a menor tempo de hospitalização (de 1 a 4,2 dias), menor dor e uso de medicamentos para sua supressão do que a toracotomia. No mesmo estudo, a cirurgia torácica videoassistida mostrou-se, também, associada a melhores resultados clínicos, tanto em ressecções menores (cunha e ressecção segmentar) como em lobectomias.

Além disso, em virtude da menor morbimortalidade associada, este tipo de procedimento possibilita que pacientes mais velhos e mais graves, de maior risco cirúrgico devido a comorbidades, para os quais a toracotomia convencional seria inaceitável, pudessem se tornar “candidatos” ao procedimento.

Estudos mais antigos e restritos ao uso diagnóstico relatam nenhuma ou pouquíssimas ou complicações fatais, e as não fatais ocorreriam em torno de 5% dos pacientes (ALLEN et al, 1993; MACK et al, 1993; BERNARD et al, 1996; HIRAI et al, 2006). Frequências de complicações em estudos mais recentes são difíceis de interpretar porque frequentemente combinam CTVA diagnóstica com lobectomia

conduzida com a mesma técnica, que é indicada exatamente em pacientes com condições de maior comorbidade, o que pode enviesar as taxas de complicações e mortalidade (PAUL et al, 2010; CAO et al, 2012).

Nódulos de pequeno tamanho (<1 cm), localização profunda no interior do pulmão, e de estrutura semisólida representam desafios técnicos. A utilização de técnicas de apoio à localização durante a toracoscopia — como marcação com fio metálico, uso de azul de metileno e *microcoils* percutâneos, ultrassom e fluoroscopia — podem ajudar a elevar o desempenho diagnóstico.

O diagnóstico patológico de malignidade é geralmente estabelecido intraoperatoriamente por biópsia de congelação, que possui elevadas sensibilidade e especificidade, na dependência, contudo, do tamanho nodular (NASHEF et al, 1993; WALTERS et al, 2012). Em um estudo, a sensibilidade para identificar malignidade foi de 87% para nódulos medindo até 1 cm de diâmetro e de 94% para os de tamanho entre 1,1cm e 1,5 cm (MARCHEVSKY et al, 2004). A técnica tem limitações também em distinguir adenocarcinoma *in situ* ou minimamente invasivo de hiperplasia adenomatosa atípica, e em estabelecer um tipo celular específico nos cânceres de células não pequenas. É limitada ainda em reconhecer tumores carcinóides periféricos pequenos (GOULD et al, 2013).

Como técnica cirúrgica que requer anestesia geral, é necessária avaliação clínico-fisiológica prévia, para exame do risco pré-cirúrgico, bem como imagem torácica por TC atualizada.

A possibilidade de conversão do procedimento para cirurgia convencional está presente, em virtude das dificuldades técnicas ou dos achados operatórios. Para realizar este procedimento sem a conversão para a toracotomia, a localização apurada do nódulo pulmonar é mandatória. Jimenez (2001) analisou 209 casos para avaliação de indicação, segurança diagnóstica, complicações, e dificuldades técnicas da CTVA no diagnóstico de nódulos pulmonares (de tamanho variando entre 0,3-5 cm, média de 1,9 cm), 93,3% dos quais localizados periféricamente. O diagnóstico foi estabelecido em 100% dos casos e houve necessidade de conversão para toracotomia aberta em 16,3% dos casos (sobretudo, em lesões de localização mais central). Assim, a CTVA deve ser realizada com os mesmos cuidados e tendo disponível todo o material necessário a ampliação do procedimento para toracotomia aberta.

Para pacientes com nódulo demonstrado como carcinoma pulmonar de células não-pequenas (CPCNP) candidatos à cirurgia, amostragem sistemática dos linfonodos mediastinais, para verificação da extensão da doença no mediastino, e lobectomia é o padrão de cuidado para o estadiamento e ressecção oncológica completa (GINSBERG et al, 1995; VANSTEENKISTE et al, 2013).

A CTVA também pode ser utilizada terapeuticamente para a ressecção do câncer de pulmão, através de segmentectomia ou lobectomia, quando este é histologicamente confirmado, e é possível sua realização por essa via (desde que não sejam grandes massas e/ou com invasões extensas ou para estruturas vasculares).

Boffa e colaboradores (2008) analisaram 9.033 pacientes presentes na base de dados da Sociedade Americana de Cirurgia Torácica submetidos a lobectomia entre 1999 e 2006; 30% destas foram realizadas sob procedimentos toracoscópicos. A mortalidade de 30 dias por todas as técnicas foi de cerca de 2%. Dados do estudo de Gopaldas et al (2010), procedentes da base de dados administrativa de internações americana *Nationwide Inpatient Sample*, mostraram mortalidade intra-hospitalar de 3,1% entre 12.860 pacientes submetidos a lobectomia aberta e de 3,4% entre 759 indivíduos que sofreram lobectomia com CTVA, entre 2004 e 2006. Revisão sistemática (WHITSON et al, 2008) com 39 estudos (apenas um estudo clínico controlado e randomizado) examinou a lobectomia realizada por toracotomia (3.256 pacientes) e por CTVA (3.114) em termos de morbidade de curto prazo e mortalidade. Os resultados das medidas combinadas apontaram que a lobectomia por esta última técnica possuía, comparativamente, menor proporção de complicações (16,4%, IC 95% 12,2-20,6% vs 31,2%, IC 95% 19,7-42,8%, $p=0,018$), menor tempo de dreno torácico (4,2 dias, IC 95% 3,2-5,3 vs 5,7 dias, IC 95% 4,9-6,5, $p=0,025$), e menor tempo de permanência hospitalar (8,3 dias, IC 95% 6,9-9,8 vs 13,3 dias, IC 95% 9,5-17,1, $p=0,016$). A escassez de estudo clínico controlado e randomizado, a grande proporção de séries de casos e pequenos estudos observacionais, e a heterogeneidade entre os estudos devem ser levados em consideração na apreciação dessas evidências. No ano seguinte, foi publicada uma metanálise (YAN et al, 2009) que incluiu 2 ensaios randomizados e 19 não randomizados também voltada a examinar a segurança e eficácia da lobectomia para câncer pulmonar de células não pequenas (CPNPC) em estadios precoces segundo o tipo de acesso cirúrgico. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre lobectomia aberta e por CTVA no que se refere a pneumotórax prolongado, arritmias, pneumonia e

mortalidade. Não houve diferenças nas taxas de recorrência regional ($p=0,24$), mas os dados sugeriram menor recorrência sistêmica ($p=0,03$) e maior sobrevida em 5 anos ($p=0,04$) com a CTVA. Catorze estudos relatavam a taxa de conversão de CTVA para lobectomia aberta, com taxas variando entre 0 e 15,7% (mediana 8,1%). Os próprios autores recomendavam cautela com os resultados trazidos, dada a apenas modesta qualidade dos estudos incluídos e o potencial de heterogeneidade.

Cirurgias de menor porte também podem ser utilizadas no tratamento do câncer pulmonar, seja por acesso aberto, seja por CTVA. Carr e colaboradores (2012) realizaram revisão retrospectiva de prontuários de 429 pacientes submetidos a ressecção para confirmar patologicamente o estágio 1A de CPCNP, via segmentectomia ou lobectomia, não observando, diferenças significativas nos valores de mortalidade (1,1% vs 1,2%, respectivamente) e de sobrevida em cinco anos (T1a 90% vs 91%, $p = 0,984$; T1b 82% vs 78%, $p = 0,892$). Aproximadamente 60% das lobectomias foram realizadas por toracotomia aberta e o restante por CTVA. Estudo de base populacional realizado em 2011, nos Estados Unidos, demonstrou que a lobectomia confere vantagem significativa na sobrevida dos pacientes, quando comparada a segmentectomia, independentemente do tamanho do nódulo (WHITSON et al, 2011).

Metanálise de Li e colaboradores (2012) teve como objetivo comparar as taxas de sobrevida, de recorrência e complicações entre a cirurgia torácica vídeoassistida (CTVA) e a lobectomia aberta para o tratamento de câncer de pulmão em estágio I. Esse estudo incluiu um total de 1.362 pacientes, com 668 tratados com CTVA e o restante com lobectomia aberta. A sobrevida global foi significativamente maior nos pacientes tratados com CTVA (OR = 2,01; IC 95% 1,44-2,78) em 5 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa em sobrevida global de 1,3 anos entre os dois grupos (OR = 3,21, IC 95% 0,77-13,40; OR = 0,91, IC 95% 0,49-1,70), porém, suas conclusões são limitadas pela presença de vieses declarados no estudo.

Já a metanálise de Cao e colaboradores (2013) comparou a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão de doença (SLP) de pacientes que foram submetidos a ressecções sublobar e que também eram elegíveis para os procedimentos de lobectomia, com aqueles submetidos somente à lobectomia. Busca nas bases eletrônicas identificou 12 estudos (2.745 pacientes), com 1.078 pacientes submetidos a ressecções sublobar e o restante à lobectomia. Não houve diferenças significativas de sobrevida entre as técnicas cirúrgicas, com Razão de Risco (RR) de

0,91 IC95% 0,64-1,29, para a SG, e RR de 0,82, IC 95% 0,60-1,12, para a SLP. Além disso, não houve diferença significativa na SG em pacientes submetidos à segmentectomias, comparado à lobectomia (RR:1,04; IC95% 0,66-1,63, p= 0,86).

A tomografia de emissão de pósitrons teria seu nicho de oportunidade clínica como uma técnica que permitiria melhor caracterizar os NPS, podendo melhorar o manuseio dos casos via um encaminhamento mais seletivo para os procedimentos diagnósticos invasivos explorados na seção 2.3 acima. Desse modo, a seguir, são apresentados e detalhados aspectos relativos a esta tecnologia e sua contribuição nessa indicação.

2.4 Tomografia de Emissão de Pósitrons no diagnóstico do Nódulo Pulmonar Solitário com risco de malignidade intermediária

2.4.1 Tomografia de Emissão de Pósitrons

A PET (do inglês *Póstron Emission Tomography*) é uma técnica diagnóstica da área da medicina nuclear, não invasiva, em que uma imagem é gerada por computador, a partir da distribuição de um marcador radioativo (radiofármaco) nos tecidos, demarcando doença em termos de uma química regional quantitativamente anormal. Ao medir os processos bioquímicos tissulares, colabora com a investigação da perfusão, metabolismo e processos moleculares, tanto em estados normais quanto patológicos. Tem a vantagem adicional, frente às outras técnicas de imagem diagnósticas, de analisar o corpo inteiro em um único exame, diferente da tomografia computadorizada, e sem exposição excessiva de radiação (JONES, 1996).

O ^{18}F -fluoro-2-deoxiglicose (^{18}F -FDG) é o principal radiofármaco utilizado no uso oncológico da PET. Neste análogo radioativo da glicose, o isótopo do flúor radioativo (^{18}F), que é um emissor de pósitrons, substitui o grupamento hidroxila que normalmente estaria na posição dois da molécula de glicose. Ele é administrado endovenosamente ao paciente, permitindo a formação de imagens bi ou tridimensionais da distribuição do ^{18}F -FDG no interior do corpo, agindo como um

marcador biológico da absorção de glicose pelos tecidos e medindo os processos bioquímicos tissulares.

Os tumores de etiologia maligna possuem uma grande metabolização de glicose, devido ao exacerbado processo de gliconeogênese das células cancerosas, permitindo que o análogo da glicose modificado com flúor se acumule nos tecidos, muitas vezes antes mesmo que alterações morfológicas potencialmente identificadas pela TC possam se manifestar (BUNYAVIROCH, 2006). As diferenças de metabolismo entre o tecido normal e neoplásico conduzem a um grande contraste na captação do radiofármaco, que podem ser interpretadas de forma visual comparativa, ou através de análise semiquantitativa usando como medida o valor padronizado de captação (*standardized uptake value* - SUV)²⁹ do radiofármaco. A intensidade de captação do FDG pelos tumores malignos é influenciada por diversos fatores, incluindo a natureza biológica e o tamanho da lesão. Lesões metabolicamente ativas, relativamente grandes e de crescimento rápido são obviamente captantes de FDG, enquanto lesões pequenas, de crescimento lento e bem diferenciadas tendem a exibir pouca ou nenhuma captação, gerando alguns desafios diagnósticos (HASHIMOTO et al, 2006).

O PET *scan* é uma tecnologia complexa, custosa e multicomponente. Os sistemas PET envolvem não apenas os aparelhos que detectam a radiação resultante do decaimento do pósitron (que dará origem à imagem reconstruída), mas ainda o conjunto de equipamentos relacionados à produção dos radionuclídeos e sua posterior combinação a elementos biológicos (ciclotrons e geradores, e unidades de síntese), para que venham a funcionar como um radiotraçador. A estabilidade *in vitro* e a meia-vida do FDG de cerca de 110 minutos permitem seu transporte de centros com ciclotron, onde são produzidos, a outros, com o tomógrafo PET, rompendo uma limitação à disseminação da tecnologia (ROHREN et al, 2004).

Com o surgimento comercial dos primeiros equipamentos de PET-TC no início dos anos 2000 (TOWNSEND et al, 2004), houve progressivas melhorias na acurácia

²⁹O SUV descreve o nível de atividade em um ponto específico, comparado a uma atividade em qualquer outro lugar no corpo. Uma leitura de SUV de 1 corresponde à linha de base ou a uma atividade celular normal. Já um resultado de SUV aumentado pode indicar atividade cancerosa, mas outros fatores podem provocar leituras acima do normal, como se verá adiante. O ponto de corte de anormalidade em relação ao SUV como indicativo de possível malignidade não é, contudo, consensual, com maioria dos autores considerando que valores superiores a 2,5 indicariam atividade compatível com malignidade (HIGASHI et al, 2000; KIM et al, 2008).

e capacidade de identificação espacial das lesões. A integração das duas modalidades — PET e TC — pode tomar três formas: (1) fusão visual das imagens, com as imagens feitas pelas duas tecnologias sendo examinadas e comparadas próximas umas das outras e a fusão tomando lugar na mente do examinador; (2) integração de imagens obtidas em separado, realizada com um *software* de fusão de imagens, mas onde as diferenças nas velocidades da mesa de exame e/ou posição do paciente e o movimento dos órgãos internos apresentam-se como problemas para sua utilização; e (3) equipamentos híbridos, tomógrafos PET-TC, que registram simultaneamente as imagens anatômica e funcional em um único exame; os dados da TC são empregados para corrigir a atenuação fotônica da dispersão da radiação e os erros de volume parcial da imagem PET (BLODGETT et al, 2007). Estudos demonstram que o uso das gerações mais recentes do equipamento em oncologia apresenta melhores desempenhos diagnósticos que as duas tecnologias empregadas isoladamente, ou a fusão visual das imagens da PET e TC captadas em separado (ACR, 2012). Todos os equipamentos PET-TC atualmente comercializados usam tecnologia TC *multi-slice*, que fornecem uma combinação sinérgica de informação anatômica e funcional, que preserva a sensibilidade da TC e favorece a especificidade da PET.

Contraindica-se o uso da PET na gravidez, com vistas a prevenir a exposição do feto aos raios gama (e também ao raio X, no caso dos equipamentos híbridos de PET-TC), e mulheres lactantes devem suspender a amamentação dos recém-nascidos 24h antes do procedimento, para reduzir a concentração no tecido mamário, prejudicando a imagem da região torácica. Outras contraindicações relativas incluem claustrofobia, incapacidade de suportar a posição supina por pelo menos 1h ou de cooperação durante o exame. Não têm sido descritos fenômenos de intolerância nem reações anafiláticas ao FDG (DELBEKE et al, 2006).

No preparo para o exame, recomenda-se jejum de 4 a 6 horas precedendo o procedimento, para melhorar a captação do análogo. Pacientes diabéticos necessitam de normalização da glicemia antes da realização do exame. Recomenda-se ainda evitar exercícios físicos prévios à exploração e período de repouso mínimo de 60 minutos. Ingestão de líquidos, de modo a prover adequada hidratação e eliminação do FDG, e esvaziamento vesical complementam os procedimentos de preparação (DELBEKE et al, 2006; ACR, 2012).

2.4.2 Tomografia de Emissão de Póstrons no Nódulo Pulmonar Solitário

Desde o início dos estudos da aplicação do PET *scan* na área de oncologia, se reconheceu a importância de sua acurácia diagnóstica na caracterização do NPS. O primeiro artigo reportando o papel da FDG-PET na caracterização do NPS foi publicado em 1992 por Gupta, mostrando sua potencial utilidade na diferenciação de nódulos malignos e benignos radiograficamente indeterminados (GUPTA et al, 1992). Desde então, inúmeros estudos têm sido realizados, acompanhando inclusive os desenvolvimentos tecnológicos ocorridos com o PET *scan* ao longo do tempo, optando-se por serem apresentados na sequência apenas os resultados de revisões sistemáticas com metanálise.

Metanálise sobre a acurácia da PET em nódulos e massas pulmonares executada por Gould e colaboradores (2001) a partir de estudos publicados entre janeiro de 1996 e setembro de 2000 nas bases MEDLINE e CANCERLIT e de literatura cinzenta, incluiu 40 estudos (1474 lesões focais de qualquer tamanho), com mediana da prevalência de malignidade 72,5%. Seus resultados mostraram área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*) de 91,2% (IC 95% 89,1-92,9%), com sensibilidade elevada, de 96,8%, e especificidade apenas intermediária (77,8%), significando que resultados falso-positivos podem ocorrer com relativa frequência. Os autores não encontraram diferenças significativas entre as medidas de acurácia para nódulos pulmonares (usando como ponto de corte 3 a 4cm de diâmetro) comparadas a medida sumária global ($p=0,43$, com área sob a curva ROC de 90%, IC 95% de 86,4-92,7%), ou nas análises que examinavam a utilização de métodos semiquantitativos de interpretação do exame (SUV) em relação a comparação visual ($p=0,52$). Embora tivessem usado como critério de inclusão, exames PET realizados com equipamentos dedicados ou por gama-câmara³⁰, referem não ter identificado diferenças nos resultados de acurácia entre eles ($p=0,19$). Ressalta-se, contudo, que

³⁰Imagens da detecção coincidente dos pósitrons emitidos podem ser conseguidas usando dois tipos de gama-câmaras: (1) câmaras especificamente desenhadas para a imagem desse tipo de radioisótopos—os chamados sistemas PET-dedicados; e (2) gama-câmaras de dupla cabeça adaptadas para a imagem coincidente de emissores de pósitron. Ambos sistemas têm capacidade de fazer imagens de todo o corpo, mas as câmaras adaptadas, embora fossem uma alternativa mais acessível e de menor custo que os sistemas dedicados, eram menos sensíveis e não vem sendo mais utilizadas (UNG et al, 2007).

a prevalência de malignidade entre os estudos era bastante variada (50 a 100%), mas usualmente alta (19/40 estudos acima de 75%). Além disso, os trabalhos possuíam significativa heterogeneidade e qualidade metodológica limitada (apenas 14/40 atenderam a 70 a 80% dos critérios).

Várias dessas características (e problemas) se repetiram na revisão sistemática realizada por Fischer (2001) sobre o desempenho diagnóstico da PET e também com gama-câmara de estudos publicados entre 1993 e 1999. A sensibilidade e especificidade sumárias para o diagnóstico de NPS foram de, respectivamente, 96% (Desvio padrão — DP — 1%) e 78% (DP 3%) para exames com equipamentos dedicados e de 92% (DP 4%) e 86% (DP 4%) naqueles utilizando gama-câmaras.

Em 2008, Cronin e colaboradores publicaram metanálise utilizando estudos publicados de 1990 a 2005 e comparando vários métodos no diagnóstico de malignidade do NPS: TC contrastada, MRI, PET e tomografia computadorizada de emissão de fóton (SPECT) com tecnécio. Foram incluídos 22 estudos realizados com PET (apenas equipamentos dedicados), que resultaram em medidas combinadas para a sensibilidade de 95% (IC 95% 93-98%); especificidade de 82% (77-88%), área sob a curva ROC de 94% (83-98%), com valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) de 91% (88-93%) e 90% (85-94%), respectivamente. A qualidade metodológica dos estudos foi bastante variável (4 a 9, em máximo de 9 critérios), com uso de um padrão de referência adequado sendo relatado em 91% dos trabalhos, mas em apenas 41% dos estudos houve uniformidade na aplicação do teste de verificação e a interpretação cegada dos resultados foi descrita apenas em 45%. Embora existissem pequenas diferenças nas estimativas de ponto entre os testes, os intervalos de confiança de 95% excluía diferenças importantes e as áreas sob a curva sROC não mostraram, segundo os autores, diferenças significantes entre as quatro modalidades de imagem examinadas.

A acurácia da PET é dependente de um conjunto de condições, sendo menor nos NPS de tamanho inferior a 1 cm, de aspecto semi-sólido, e na presença de artefatos de imagem produzidos pela respiração ou pela presença dos nódulos em áreas adjacentes ao diafragma (CALLISTER et al, 2015).

Outro fator muito relevante para a acurácia da PET relaciona-se a prevalência de doenças granulomatosas e, dentre elas, a tuberculose pulmonar e as infecções fúngicas, ambas comuns em nosso meio, que podem levar a resultados falso-positivos. Nesse sentido, destaca-se que a maioria dos estudos incluídos nas revisões

citadas foram executados em países onde elas podem não ter a mesma elevada frequência.

Nesse sentido, parece oportuno destacar o trabalho de Deppen e colaboradores (2011), que envolveu uma população de estudo relativamente grande (211 pacientes com nódulos e massas pulmonares, que incluíam casos suspeitos ou conhecidos de neoplasia), de uma região americana (sudoeste dos EUA) com elevada ocorrência de doença granulomatosa. Resultado histopatológico (de material obtido por toracotomia, toracosopia, mediastinoscopia ou broncoscopia com biópsia) e seguimento foram utilizados como padrão ouro. Os exames foram realizados em diversos centros médicos da região, utilizando tanto equipamentos PET como PET-TC. Os radiologistas responsáveis pelos laudos interpretaram os resultados visualmente ou semiquantitativamente (usando como ponto de corte SUV superior a 2,5). Cento e treze pacientes tinham lesões indeterminadas (isto é, sem diagnóstico pré-operatório) com prevalência de malignidade de 65% (tamanho médio dos nódulos de 24mm). Doença pulmonar granulomatosa foi a condição benigna mais comum, sendo 1/3 desses casos devido a histoplasmose. A sensibilidade da PET para o diagnóstico de malignidade no total dos 211 pacientes (tamanho médio dos nódulos de 29mm) foi de 92% (IC 95% 86-95%, com baixa especificidade (40%, IC 95% 25-56). Para os 113 casos com diagnóstico pré-operatório indeterminado, a sensibilidade e especificidade foram de, respectivamente, 89% (IC 95% 80-95%) e 40% (IC 95% 25-57%). A acurácia global foi de 81%, variável segundo o diâmetro da lesão: acurácias menores (56%, IC 95% 30-80%) foram verificadas para as lesões com diâmetro até 1 cm; lesões entre 1 e 3 cm apresentaram acurácia em torno de 80 a 85%, e a acurácia chegou a 95% (IC 95% 68-99%) no caso das lesões de diâmetro entre 5 e 7 cm. Não houve diferenças de sensibilidade, especificidade e acurácia entre os exames realizados antes de 2008, período onde a maioria dos exames não era realizada com PET-TC, e depois desse ano. Os autores sinalizaram para a baixa especificidade da PET no diagnóstico de malignidade em pacientes residindo em região endêmica de doença granulomatosa, ressaltando ainda que quase metade (46%) dos falso-positivos ao *scan* PET estiveram associados a doença granulomatosa.

Sistemas integrados PET-TC podem fornecer melhor localização das lesões, caracterização estrutural e correção da atenuação mais rápida que os sistemas PET isolados (LARDINOIS et al, 2003). Estes sistemas representam a grande maioria dos

equipamentos comprados e instalados na atualidade, inclusive no Brasil, sendo por isso a tecnologia avaliada no estudo de custo-efetividade aqui proposto. Entretanto, as revisões sistemáticas e metanálises sobre a acurácia da PET publicadas estão usualmente baseadas em trabalhos mais antigos, quando a tecnologia híbrida ainda não estava plenamente disponível.

Na busca realizada como preparação desse estudo foi identificada apenas uma metanálise sobre acurácia que incluía especificamente a PET-TC na caracterização do NPS (DEPPEN et al, 2014a). Esta metanálise examinou a acurácia diagnóstica da PET, PET-TC e PET combinada a outra modalidade de imagem, em indivíduos com suspeita de neoplasia pulmonar em regiões onde infecções pulmonares eram endêmicas³¹ e não endêmicas.

A busca, realizada por Deppen nas bases MEDLINE, EMBASE e Web of Science, abrangeu o período entre outubro de 2000 a abril de 2014. Foram incluídos 70 estudos (40 realizados com PET-TC), sendo dez deles com 1.431 indivíduos de áreas endêmicas de infecções pulmonares, dos quais 1.082 com câncer (76%). Granulomas como proporção dos diagnósticos benignos variaram entre 45 a 75% dos casos, sendo tuberculose o principal diagnóstico.

As sensibilidade e especificidade sumárias da FDG-PET (sem discriminação por tipo de PET) no diagnóstico de câncer de pulmão foram respectivamente 89% (IC 95% 86-91) e 75% (IC 95% 71-79).

Houve, contudo, bastante diferença nas medidas de acurácia da PET entre as regiões endêmicas e não endêmicas. A especificidade nas regiões endêmicas foi de 61% (IC 95% 49-72), comparada a valores de 77% (IC 95% 73-80) para áreas não endêmicas. Estimativas restritas a estudos de boa qualidade metodológica (pontuação igual ou superior a 11, na escala QUADAS) mostraram especificidade em áreas endêmicas e não endêmicas de 66% (IC 95% 51-78) e 80% (95% IC 74-85), respectivamente. Os resultados de sensibilidade não diferiram de forma significativa entre as regiões, sendo, respectivamente, 94% (IC 95% 90-96) e 88% (IC 95% 85-90). A sensibilidade estimada a partir de estudos de melhor qualidade foi ligeiramente maior em regiões endêmicas em relação às não endêmicas: 96% (IC 95% 92-98) vs 90% (IC 95% 86-93), respectivamente. A redução na especificidade da FDG-PET em

³¹Um estudo foi considerado de área endêmica quando relatava presença de doença pulmonar infecciosa na população nos quais os participantes foram recrutados ou se granulomas decorrentes de doenças infecciosas compreendiam pelo menos 50% dos nódulos benignos.

populações localizadas em áreas endêmicas para doença pulmonar infecciosa levanta a possibilidade que o teste possa ser de menor utilidade nestas áreas.

Análise de subgrupo de 40 estudos usando PET-TC mostrou resultado de sensibilidade ligeiramente maior (90%, IC 95% 88-92%), em comparação a 19 estudos usando FDG-PET convencional (89%, IC 95%; 84-92%). Não houve diferenças importantes em termos de especificidade média entre os tipos de equipamento PET, com a PET-TC mostrando especificidade sumária de 76%.

Por fim, os parâmetros de acurácia da PET-TC no subgrupo de estudos de alta qualidade metodológica, sem viés de verificação e procedentes de áreas de elevada endemicidade mostraram sensibilidade sumária de 95,6% (IC 95% 92-97,6%) e especificidade sumária de 65,6% (IC 95% 51,4-77,6%).

Além dessa metanálise, estudos utilizando apenas PET-TC e outros comparando a PET isolada com PET-TC para caracterização nodular, apontaram, via de regra, para melhores medidas de acurácia da PET combinada, como disposto no quadro 6.

Quadro 6 — Performance diagnóstica da PET-TC na diferenciação do Nódulo Pulmonar Solitário em estudos selecionados

Estudo	Nº Pacientes (Nº NP)	Prevalência Malignidade (%)	PET		PET-TC	
			Sens % (IC95%)	Esp % (IC95%)	Sens % (IC95%)	Esp % (IC95%)
Yi, 2006	119	66	—	—	96 ¹	88 ¹
Kim, 2007	42	69	69%	85%	97	85
Orlacchio, 2007	(56)	46	—	—	76,9 ²	100 ²
Bar-Shalom, 2008	56	48	—	—	96 (79-99) ³	89 (69-97) ³
					83 (64-93) ⁴	93 (76-99) ⁴
Degirmenci, 2008	46 (49)	53	—	—	81	80
Jeong, 2008	100	40	88	71	88	77
Martins, 2008	32	43	—	—	92,9 ⁵	72,2 ⁵
Quaia, 2008	76 (84)	86	—	—	90	18
Pauls, 2008 ⁶	276	78	97 (93,4–98,7) ⁷	83 (71,5–91,7) ⁷	96 (92,8–98,4) ⁷	87 (75,4–94,1) ⁷
			99 (95,9–99,7) ⁸	77 (63,9–86,6) ⁸	98 (95,3–99,5) ⁸	68 (55,0–79,7) ⁸
Tsushima, 2008 ⁹	53	53	—	—	100 ¹⁰	96,4 ¹⁰
Kagna, 2009 ¹¹	93	38	—	—	94 ¹²	70 ¹²
					73 ¹³	83 ¹³
Chang, 2010	(117)	38	90,7	82,4	88,4	89,2
Li, 2011	96	62	95,0 (86,3–98,9) ¹⁴	33,3 (20,1–50,6) ¹⁴	96,7 (88,6–99,5)	75,7 (58,8–88,2)
			85,0 (73,4–92,9) ¹⁵	44,4 (28,0–61,9) ¹⁵		
Harders, 2012	168	81	—	—	97 ¹⁶ (93-99)	47 ¹⁶ (29-65)
Dalli, 2013	209	38	—	—	67,4 ¹⁷	86,2 ¹⁷
Sebro, 2013 ¹⁸	72		—	—	95,1	45,5
Deppen, 2014a ¹⁹	(8.511)	60	—	—	89% (86-91) ²⁰	75% (71-79) 61% (49-72) ²¹
Du Toit, 2015	49 (30)	61	—	—	93,3 (76,5–98,8) ²²	36,8 (17,2–61,4) ²²
					90,0 (72,3–97,4) ²³	78,9 (53,9–93) ²³

Legenda: Esp — especificidade; IC 95% — intervalo de confiança a 95%; NP — nódulo pulmonar; PET — tomografia de emissão de pósitrons; PET-TC — tomografia de emissão de pósitrons combinada a tomografia computadorizada em equipamento híbrido; Sens — sensibilidade; SUV — *Standardized Uptake Value*.

Notas: 1— interpretação dos resultados PET segundo análise visual e semiquantitativa, considerando como ponto de corte para malignidade SUV $\geq 3,5$; 2— interpretação dos resultados PET segundo análise semiquantitativa, considerando como ponto de corte para malignidade SUV $> 2,5$; 3 — interpretação dos resultados PET segundo análise visual; 4— interpretação dos resultados PET segundo análise semiquantitativa, considerando como ponto de corte para malignidade SUV superior a 2,75; 5— interpretação dos resultados PET segundo análise semiquantitativa, considerando como ponto de corte para malignidade SUV superior a 2,5; 6— em, respectivamente, oito (4 com nódulos malignos e 4 benignos) e quinze pacientes (4 malignos e 11 benignos), os achados da PET e da PET-TC foram inconclusivos, em relação à histologia; 7— performance dos testes diagnósticos assumindo as lesões equívocas como benignas; 8— performance dos testes diagnósticos assumindo as lesões equívocas como malignas; 9— interpretação dos resultados PET segundo análise semiquantitativa, considerando como ponto de corte SUV superior a 1,5; 10— interpretação dos resultados PET segundo análise semiquantitativa, considerando como ponto de corte SUV superior a 1,5; 11— Estudo realizados em pacientes considerados de alto risco, assim definidos; 12— interpretação dos resultados PET segundo análise visual; 13— interpretação dos

resultados PET segundo análise semiquantitativa, considerando como ponto de corte SUV superior a 2,2; 14— 10,4% de todas as lesões foram classificadas como inconclusivas na PET isolada, provando-se depois serem 6 lesões malignas e 4 benignas. Estimativa das medidas considerando todos os achados indeterminados como lesões malignas; 15— estimativa das medidas considerando todos os achados indeterminados como lesões benignas; 16— interpretação dos resultados PET segundo análise visual; 17— interpretação dos resultados PET segundo análise semiquantitativa, considerando como ponto de corte SUV superior a 2,5; 18— Os pacientes possuíam também nódulos ou massas pulmonares, com a média do tamanho das lesões sendo de 3 cm (0,8-11)cm, e interpretação dos resultados PET segundo análise visual e semiquantitativa, considerando como ponto de corte para malignidade SUV de 2,5; 19— Metanálise da acurácia do FDG-PET no diagnóstico do câncer de pulmão em áreas endêmicas de infecção pulmonar; 20— em geral, o valor de sensibilidade não se alterou em área endêmica; 21—valores correspondentes à região endêmica; 22— Interpretação dos resultados considerando PET-TC, segundo análise semiquantitativa, considerando como ponto de corte SUV de 2,5%; 23— Segundo análise semiquantitativa da PET-TC, considerando o ponto de corte do SUV de 5%.

Dos vários trabalhos sumarizados neste quadro, destaca-se o estudo de Li e colaboradores (2011), que examinou a acurácia da PET, PET-TC e da TC na caracterização do NPS em áreas da China de alta incidência de tuberculose (TB), como também é o caso do Brasil. O estudo analisou prospectivamente 96 pacientes com NPS de 0,4 cm a 3 cm de diâmetro, usando o diagnóstico histológico (biópsia de congelação ou peça cirúrgica) como padrão ouro em 86 pacientes, e seguimento regular com TC, a intervalos de 3 a 6 meses por pelo menos dois anos, nos restantes. No seguimento, 10 casos foram julgados como benignos devido à ausência de alteração de tamanho em acompanhamento com duração média de 29,5 (\pm 4,6 meses). A prevalência total de malignidade foi de 62,5%. A interpretação dos resultados da PET-TC baseou-se em análise semiquantitativa utilizando como ponto de corte SUV de 2,5, e não houve nenhuma lesão indeterminada pelo procedimento híbrido. A PET-TC apresentou sensibilidade de 96,7% (IC 95% 88,6-99,5), especificidade de 75,7% (58,8–88,2), e acurácia de 88,5% (78,8-96,7). Os valores preditivos positivo e negativo corresponderam, respectivamente, a 88,1% (77,8-94,8) e 94,4% (80,8-99,2), com razões de verossimilhança positiva e negativa de 5,0 (IC 95% 4,2-5,8) e 0,04 (0,01-0,20). A acurácia da PET-TC foi maior que a da TC ou da PET sozinha ($p < 0,005$), com a análise da área sob a curva ROC de 86,1 (IC 95% 77,6-92,3) e áreas da TC e PET de, respectivamente, 76,4% (73,5-91,0) e 68,7 (59,7-78,8). Nos 22 nódulos com tamanho inferior a 1 cm, existiu apenas um caso de natureza maligna (5%), e todos os casos foram corretamente identificados pela PET-TC. Não houve diferenças de acurácia entre os testes segundo a localização dos nódulos. Tuberculose foi responsável por 57,1% (8/14) dos falso-positivos ao exame PET. Os autores concluíram que o uso da PET-TC combinada pode melhorar a acurácia na diferenciação dos NPS em áreas de elevada incidência de tuberculose.

Deve ser enfatizado que os valores de sensibilidade e especificidade citados ao longo dessa seção correspondem, em sua maioria, a trabalhos relativos a nódulos sólidos e com diâmetros de 1 cm ou mais. Como já mencionado, a acurácia da PET para lesões pequenas é pouco estabelecida, porque parte delas caem abaixo da resolução espacial dos equipamentos mais modernos (7-8mm), o que pode resultar em significativo número de falso-negativos quando lesões menores de 10 mm são avaliadas (NOMORI et al, 2004; SAHINER; VURAL, 2014). Truong e colaboradores (2014) afirmam que os equipamentos de PET mais recentes usualmente possuem resolução espacial de 4 mm e que a avaliação de nódulos com um diâmetro de até duas vezes esta resolução (8 mm) seria possível sem que houvesse subestimação da captação do traçador.

A captação de ^{18}F FDG em lesões malignas subsólidas (lesões com aspecto de “vidro” ou que combinam este aspecto com componentes sólidos) é variável e a tecnologia não é útil em termos diagnósticos para diferenciar lesões malignas de benignas neste tipo de nódulo (GOULD et al, 2013; PATEL 2013a; TRUONG et al, 2014). Outras causas de exames PET falso-negativos referem-se a tumores metabolicamente menos ativos, que não captam glicose de forma intensa, incluindo adenocarcinomas predominantemente lepidicos (minimamente invasivos ou *in situ*), adenocarcinomas mucinosos e tumores carcinoides (SAHINER; VURAL, 2014).

Por outro lado, resultados falso-positivos estão presentes, como já citado, em infecções e condições inflamatórias, que demonstram elevada atividade metabólica devido a atividade de granulócitos e/ou macrófagos aumentada; entre estas, destacam-se micoses sistêmicas, tuberculose pulmonar, pneumonias, abscessos, pseudotumores inflamatórios, nodulos reumatóides, sarcoidose ativa e granulomatose de Wegener (GOULD et al, 2001).

O quadro 7 abaixo sumariza as principais causas de resultados falso-negativos e positivos com o exame PET na caracterização do NPS.

Quadro 7 — Causas de resultados PET-TC falso-positivos e falso-negativos na caracterização dos Nódulos Pulmonares

Causas de Resultados Falso-Negativos	Causas de Resultados Falso-Positivos
<ul style="list-style-type: none"> • Baixa resolução espacial • Artefatos de movimento (principalmente por respiração e nódulos peridiafragmáticos) • Lesões hipocelulares com grande quantidade de mucina • Carcinoma bronquíolo-alveolar (baixa taxa de metabolismo de glicose) • Adenocarcinomas <i>in situ</i> (pelo reduzido tamanho) • Tumores neuroendócrinos (baixa taxa de metabolismo de glicose) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia • Abscesso • Granulomas subagudos ou crônicos • Tuberculose • Aspergilose • Histoplasmose • Sarcoidose • Granulomatose de Wegener • Pneumoconiose

Fonte: Adaptado de Maffione, 2014, p. W221.

O exposto nesta seção orienta as recomendações presentes nos *guidelines* de prática já mencionados de que, na presença de captação aumentada de FDG em paciente de risco de malignidade intermediário, é apropriada a realização de procedimentos invasivos — broncoscopia com biópsia ou biópsia transtorácica — para confirmação com diagnóstico histológico. Se o nódulo não mostra acúmulo significativo de FDG, seguimento clínico radiológico com TC seriadas por dois anos é usualmente recomendado. PET (ou PET-TC) não estaria recomendada em nódulos com elevada probabilidade de malignidade (exceto com a função de estadiamento, dado que estes pacientes são candidatos a ressecção cirúrgica, ou em nódulos de diâmetro inferior a 8-10mm, pelas elevadas chances de falso-negativos já que não possuiriam suficiente massa crítica de células malignas metabolicamente ativas para serem detectadas na resolução espacial dos equipamentos atualmente disponíveis (GOULD et al, 2013).

Contudo, o emprego de uma tecnologia de alto custo como a ^{18}F FDG-PET-TC deve ser justificada pela sua custo-efetividade e não apenas pelos potenciais ganhos em saúde. A seção seguinte tem por objetivo apresentar uma breve síntese de um

conjunto de estudos de custo-efetividade e custo-utilidade ao uso complementar ou aditivo da PET e PET-TC no manuseio diagnóstico do NPS.

2.5 Avaliações econômicas do Uso da Tomografia de Emissão de Pósitrons no Nódulo Pulmonar Solitário

A transferência de resultados de avaliações econômicas de um país para outro é reconhecidamente problemática, devido a fatores particulares como, por exemplo, base demográfica e epidemiológica da condição sob estudo, variações na prática clínica, remuneração aos profissionais de saúde, custos dos procedimentos médicos, e da disponibilidade dos recursos em saúde, que são particulares para cada região (COYLE; DRUMMOND, 2001; DRUMMOND; PANG, 2001). Isto corrobora para a necessidade de realização de estudos voltados para a eficiência comparativa de tecnologias que considerem as características do sistema de saúde brasileiro, podendo assim colaborar com tomadas de decisão sobre a incorporação da PET no diagnóstico diferencial do NPS indeterminado no SUS.

A diferenciação de lesões benignas de malignas de NPS representa uma das primeiras indicações clínicas que foi objeto de estudo econômico com a FDG-PET (VALK et al, 1996)³². Depois desta primeira publicação, houve a publicação de diversos estudos, concentrados no tempo. Para tal, contribuiu a situação da PET ter tido uma expansão mais intensa para os serviços de saúde e para a prática clínica em um momento em que as preocupações com os gastos crescentes com este setor ganharam ascendência em diversos países desenvolvidos.

³²Esse estudo, denominado “*Cost-Effectiveness of PET Imaging in Clinical Oncology*”, focava em diversas aplicações da PET e não apenas no NPS (também estadiamento do câncer pulmonar, melanoma maligno, câncer de cabeça e pescoço, suspeita de recorrência de câncer colo retal e doença de Hodgkin). Embora traga resultados de efetividade e custos derivados de séries de casos de um único centro, nem todos os 72 pacientes com NPS tiveram os resultados confirmados (apenas 54 tiveram diagnóstico definido). Sobre o NPS, os autores concluíram que o uso da PET melhorava o manuseio dos pacientes (contraíndicando ou cancelando procedimentos cirúrgicos planejados) e reduzia custos. Não traz medidas de custo-efetividade incremental e o estudo apresenta outros problemas metodológicos importantes, que reduzem a possibilidade de aproveitamento de seus resultados. Em função do exposto, ele não foi agregado a síntese das avaliações econômicas (AE) sobre o uso da tecnologia na caracterização e manuseio do NPS, mas merece este registro histórico.

Isso pode ser visto em revisão sistemática de Cao e colaboradores, de 2012, que teve como foco as avaliações econômicas relacionadas ao uso da PET no manuseio do NPS e, também, no estadiamento do câncer pulmonar de não pequenas células, a qual lista, para a primeira indicação, cinco trabalhos: Gambhir et al (1998); Dietlein et al (2000); Kosuda et al (2000); Gould et al (2003), e Lejeune et al (2005)³³.

O levantamento e revisão dos estudos de avaliação econômica já publicados foram considerados relevantes para esse trabalho, dado que possibilita um exame das principais metodologias e modelos empregados nas análises em questão, servindo de subsídio ao desenho do modelo utilizado no estudo de base nacional. Como a revisão de Cao estendeu seu período de busca apenas até meados de 2010, procedeu-se a uma revisão bibliográfica não sistemática de avaliações econômicas completas com foco na caracterização e diagnóstico do NPS utilizando PET ou PET-TC, buscando identificar estudos publicados após esse período. O método empregado nesta revisão realizada, cujos resultados serviram de base para as informações trazidas na sequência, encontra-se melhor detalhado no capítulo específico de metodologia deste estudo.

Como resultado da busca empreendida, foram identificados adicionalmente mais quatro estudos³⁴: Keith et al (2002); Tsushima et al (2004), Lu et al (2014) e Deppen et al (2014b), com os três primeiros usando como medida de eficiência a razão de custo-accurácia incremental (RCAI), que não é uma medida usual de custo-efetividade, devido às suas dificuldades de interpretação, e o último tendo seus resultados em termos de razão de custo-efetividade incremental (RCEI). À guisa de um mapeamento mais completo da produção na área de avaliações econômicas, o conjunto de avaliações econômicas completa que examinam a custo-efetividade da PET identificados na literatura são brevemente sumarizados na sequência.

Gambhir e colaboradores (1998), utilizando-se de um modelo de decisão analítico, compararam quatro estratégias diagnósticas para o NPS: seguimento com TC seriadas (estratégia de referência), cirurgia imediata, TC de tórax para decidir entre biópsia ou cirurgia, e TC + PET torácicas, com a PET sendo empregada nos casos

³³ Outra revisão de estudos econômicos por Langer (2010) examina as evidências econômicas do uso da PET em oncologia e, para o NPS, lista os mesmos estudos incluídos por Cao (2012).

³⁴ Foi ainda identificada uma publicação de Tsushima et al (2003) que tratava da caracterização do NPS comparando PET, TC e TC+, mas o estudo foi publicado em japonês e não estava disponível em texto completo.

TC positivo ou indeterminado. A população de referência era de pacientes masculinos, brancos, de 62 anos, fumante de 1,5 maços de cigarro por dia, com nódulo de 2,5 cm, com probabilidade de malignidade entre 10% e 80%, e expectativa de vida de 14,5 anos. A perspectiva foi a do sistema de saúde americano e, como medida de desfecho, foi estimada a expectativa de vida média com cada estratégia de manuseio. As medidas de sensibilidade e especificidade empregadas para a TC foram de, respectivamente, 99,9% e 61%, enquanto para a PET os mesmos valores foram de, respectivamente, 92,5% (variando entre 67-100%) e 83% (75-88%). Como a PET ainda não se encontrava incorporada ao sistema de pagamento do *Medicare*, os autores utilizaram como estimativa de custo do procedimento de PET o valor de U\$ 1.000,00 (em dólares de 1997), variado na análise de sensibilidade entre U\$ 800,00 e 2.000,00. A análise dos modelos sugere que a estratégia utilizando TC+PET era mais custo-efetiva em uma larga faixa de probabilidade de malignidade (12 a 69%), com a economia de custos de sua oferta variando entre U\$ 91,00 a U\$ 2.200,00 por paciente. Com probabilidade de malignidade inferior a 12%, era mais custo-efetivo utilizar-se de uma conduta expectante, enquanto os resultados da TC definindo o manuseio eram mais custo-efetivo com probabilidade de malignidade pré-teste de 69% a 90%, após o que se economizava recursos com a ida direta do paciente para a cirurgia. A análise de sensibilidade trabalhou com cenários e mostrou que, mesmo nos piores cenários (penalizando as variáveis favoráveis em 15%), a estratégia TC + PET era mais custo-efetiva na faixa de probabilidade pré-teste de 17% a 45%, que incluiria a probabilidade, segundo os autores, de 40% de todos os nódulos.

Na Alemanha, Dietlein (2000) construiu dois modelos de decisão, utilizando como medida de resultados o custo por ano de vida ganhos e, como perspectiva, o seguro público de saúde alemão. A população de referência foi uma coorte de homens, de 62 anos com um nódulo pulmonar solitário até três cm, sem calcificações, espículas ou aumento de linfonodos mediastinais, diagnosticados por radiografia de tórax ou TC. A probabilidade pré-teste do nódulo ser maligno foi fixada em 65%.

Foram exploradas quatro estratégias de manuseio: conduta expectante com TC seriada por 2 anos; biópsia transtorácica por agulha; cirurgia exploratória direta, e uso da FDG-PET de corpo inteiro para todos os pacientes. No primeiro modelo, a conduta expectante foi feita como a estratégia de referência, em virtude de seus menores custos. Já no segundo, cirurgia exploratória direta foi tomada como a estratégia de base aceitável para uma coorte de elevada probabilidade pré-teste de malignidade.

No primeiro caso, a utilização da PET resultou em um ganho adicional de 0,381 anos de vida e um custo extra de € 1.226,00 (em euros de 1999), em relação à conduta expectante. Embora as três estratégias apresentassem razões de custo-efetividade incremental (RCEI) positivas, a PET produzia o RCEI mais favorável — € 3.218/ano de vida salvo, em comparação a cirurgia exploratória imediata (€ 4.210/ano) e a biópsia transtorácica (€ 6.120/ano). No segundo modelo, a PET conduziu a um aumento na expectativa de vida mínimo (0,034 anos), mas a menores custos (-€235), produzindo uma RCEI negativa de -€ 6.912,00/ano de vida salvo. A análise de sensibilidade mostrou que os resultados eram sensíveis a probabilidade de malignidade pré-teste: com uma probabilidade de 5%, a RCEI da PET excedia o limiar de €50.000,00, tornando a conduta expectante a estratégia preferida, enquanto com probabilidades de 75 a 95%, cirurgia exploratória apresentava melhor RCEI. No caso do segundo modelo, PET ainda era custo-efetiva, embora não mais induzisse economia com probabilidades de malignidade de 75%; acima de 85%, contudo, ela ultrapassava o limiar, e a cirurgia exploratória era a melhor forma de manuseio.

No estudo japonês (KOSUDA, 2000), o objetivo da avaliação de custo-efetividade da TC de tórax associada com a PET era para auxiliar na tomada de decisão sobre a introdução dessa tecnologia nos hospitais locais. Utilizou dados retrospectivos de pacientes com nódulo pulmonar confirmados por toracotomia no período de abril/1996 a março/1997, e dados da literatura. A árvore de decisão teve coorte de 1.000 pacientes com nódulos pulmonares suspeitos de câncer pulmonar de células não pequenas em estadio igual ou menor que IIIB e prevalência de malignidade de 71,4%. Foram examinadas duas estratégias: TC torácica e TC+FDG-PET torácicas, para todos e independente do resultado da TC. A medida empregada foi o custo (em iens de 1996) por ano de vida salvo. A adição da PET produzia um ganho na expectativa de vida de 0,607 anos (7,3 meses) por paciente e, a um custo do procedimento PET de 100.000 iens, a RCEI era de 218.000 iens por ano de vida ganho por paciente. Os autores concluíram que a utilização da PET era improvável de ser custo-efetiva no Japão, ainda que pudesse produzir um ganho em termos de expectativa de vida.

O trabalho de Gould e colaboradores (2003) correspondeu a um estudo de custo-utilidade na perspectiva da sociedade, com população alvo hipotética de pacientes com 62 anos de idade, de ambos os sexos, com NPS de dois cm não calcificado identificado em radiografia de tórax, e sem malignidade extratorácica

conhecida. É um estudo altamente complexo que compara 40 sequências clínicas plausíveis de cinco intervenções diagnósticas: TC, PET, biópsia transtorácica com agulha, cirurgia e seguimento com TC seriada. O diagnóstico final foi estabelecido após a cirurgia ou 24 meses de seguimento com TC (1,2, 4 e 6 meses, e a cada 3 meses subsequentes). Os resultados do estudo foram expressos em termos de custos (em dólares americanos de 2001) por anos de vida ajustados por qualidade, ambos descontados em 3% ao ano. As probabilidades utilizadas foram obtidas da literatura. Dados de efetividade foram tirados de meta-análise realizada pelos autores (GOULD et al, 2001), sobrevida foi modelada a partir dos dados de um grande registro de câncer e os custos foram estimados usando as tabelas de pagamento do *Medicare*, com custo da PET estabelecido em US\$ 1.980,00. Utilizou-se de modelo de Markov alimentado com dados de fontes administrativas e clínicas, fazendo o pressuposto que 12,5% dos pacientes com nódulos malignos possuíam comprometimento linfonodal regional. Foram realizadas análises, em separado, para pacientes com probabilidade pré-teste de malignidade baixa (estabelecida em 26%), intermediária (55%) e alta (79%), bem como análises de sensibilidade univariada, multivariada e probabilística. Constatou-se que os resultados das estratégias dependiam criticamente da probabilidade de malignidade nodular e, em menor extensão, do risco de complicações cirúrgica. TC foi recomendada como teste inicial em quase todas as circunstâncias, exceto quando a probabilidade de malignidade era extremamente elevada. Com probabilidade de malignidade intermediária (55%), três estratégias usando TC sem PET possuíam custo por QALY inferior a US\$20.000,00. Duas estratégias utilizando PET possuíam custo por QALY ganho de mais de US\$220.000, em razão de seus elevados custos e benefícios marginais em relação as abordagens com TC. Para pacientes com elevada probabilidade pré-teste (79%), estratégias empregando PET seletivamente — quando os resultados da TC indicavam benignidade — possuíam RCEI tão baixos como US\$ 16.000,00/QALY. Em termos das análises que tiveram por foco população de estudo com probabilidade pré-teste intermediária, que é a população de referência escolhida para esse estudo, foram parâmetros que produziram impacto nas análises de sensibilidade desenvolvidas: a sensibilidade da TC (dado a inexistência de critérios amplamente aceitos para determinar a malignidade do NPS), a probabilidade de resultado inconclusivo na biópsia por agulha em pacientes com nódulos malignos (dependente da experiência do profissional que a executa) e as preferências dos pacientes. Análise de

sensibilidade probabilística com esta chance intermediária de malignidade produziu economia de recursos ou foi economicamente atraente em menos de 25% das simulações. Os autores concluíram que a PET com FDG deveria ser usada de forma bem seletiva quando a probabilidade pré-teste e os achados da TC eram discordantes ou em pacientes com probabilidade intermediária que eram de alto risco de complicações nos procedimentos cirúrgicos. Nas demais situações, estratégias baseadas em TC resultavam em QALY similar e menores custos.

O estudo de custo-efetividade de Lejeune (2005) foi feito na perspectiva do sistema de saúde francês, com população de homens de 65 anos de idade, fumantes (1,5 maços de cigarros por dia), com NPS de dois cm, identificado por radiografia de tórax, sem calcificação, espículas ou aumento de linfonodos mediastinais, e com risco de malignidade de 43%. Usando um modelo de decisão analítico, foram comparadas três alternativas: conduta expectante com seguimento com TC seriada por um ano (estratégia de base); PET (sem TC) e TC + PET (independente do resultado da TC). Custos foram expressos em euros (de 2003) e a medida de desfecho utilizada foram os anos de vida ganhos com cada estratégia. Apenas os resultados em saúde foram descontados (a uma taxa de 5% ao ano), dado que os custos envolvidos incluíam apenas aqueles relativos ao diagnóstico, que se dava em intervalo de tempo de um ano. Todas as alternativas comparadas ao seguimento com TC foram custo-efetivas e a estratégia TC+PET foi a que teve menor RCEI (€ 3.022/ano de vida ganho). Ela foi superior ao uso isolado da PET, resultando em 4,3% menos cirurgias desnecessárias. A estratégia TC+PET mostrou-se mais custo-efetiva em uma ampla faixa de probabilidade de malignidade (de 5,7% a 87%). Os autores consideraram que seus resultados eram favoráveis às tentativas de generalização da PET no diagnóstico dos NPS.

Keith e colaboradores (2002) incorporaram dados clínicos e custos australianos no modelo de decisão analítico de Gambhir (1998) já discutido. Três técnicas de imagem foram comparadas: PET, TC e TC+PET (apenas para os casos caracterizados como malignos pela TC). As abordagens foram modeladas com e sem seguimento dos nódulos considerados benignos na TC. A probabilidade prévia de malignidade foi fixada em 54%, a sensibilidade e especificidade da PET em, respectivamente, 92% e 95%, e o custo da PET em 1.200,00 dólares australianos. Os autores utilizaram uma medida de resultado intermediário — a acurácia de cada estratégia, expressa como a proporção de pacientes adequadamente tratados —

partindo da compreensão de que medidas de desfechos finalísticos (por exemplo, ganhos em anos de vida) dependiam mais da efetividade do tratamento que da efetividade do teste diagnóstico. O uso dos dados australianos incorporados nesse modelo, onde a PET era utilizada apenas em nódulos indeterminados à TC, produzia uma economia de custo de 554,00 dólares australianos (cerca de € 325,00) sem seguimento dos casos e de 38 dólares (€ 23,00) caso os NPS considerados benignos pela TC fossem acompanhados por mais dois anos. Baseado nos resultados de estudo, os autores concluíram que a decisão do governo australiano em ampliar o acesso de pacientes à PET para a investigação dos NPS era apropriada.

Tsushima e colaboradores (2004) também desenvolveram um modelo de árvore de decisão comparando quatro estratégias — TC, TC+PET (apenas para os casos TC positivos); TC+PET + biópsia por agulha guiada por TC, com os casos positivos a ambos exames de imagem sendo submetidos a biópsia (80%) ou cirurgia (20%), e TC + biópsia por agulha guiada por TC nos casos positivos ao exame de imagem — em uma coorte hipotética de pacientes com NPS não calcificados, medindo de 1 a 4 cm de diâmetro, detectados por *screening* com RX de tórax. Foi utilizada a perspectiva do sistema de saúde japonês, com os custos em iens de 2002. Os dados de efetividade derivaram da literatura e a taxa de prevalência de malignidade empregada foi de 10%, tomando por base um *survey* da sociedade japonesa de oncologia. Foi usada sensibilidade e especificidade da PET de, respectivamente, 96,8% e 77,8%, enquanto as mesmas medidas para a TC foram de 99% e 63%. Com prevalência de 10% e comparada ao uso isolado da TC, estratégias usando biópsia por agulha guiada por TC foram mais custo-efetiva (economia de custo de ¥436.472,00 — cerca de US\$ 3.598,00 por paciente) e tinha maior acurácia (respectivamente, 9% vs. 67%). PET + TC + biópsia apresentava resultados um pouco piores, mas relativamente próximos: economia de ¥359.208,00 [US\$ 2.954,00] por paciente, com acurácia de 96%. Os valores resultaram, principalmente, da redução do número pacientes que seriam submetidos a toracotomias desnecessárias por um NPS benigno. Os resultados mantiveram a mesma tendência para uma ampla faixa de prevalência de malignidade (0-55%). Concluíram que a introdução da biópsia guiada por TC e da PET na avaliação e manuseio dos NPS era potencialmente custo-efetiva no Japão.

Por fim, em 2014 foram publicados dois estudos econômicos sobre o tema. O de Lu e colaboradores (2014) teve como *lócus* a China; sua população de referência

foram pacientes com NPS de diâmetro até 4cm, sem calcificação à radiografia de tórax ou história de malignidade prévia ou evidências de metástases. Também usando análise de decisão, comparou o manuseio do NPS baseado em quatro estratégias: TC (estratégia de referência); TC + biópsia com agulha cortante (Bcore) guiada por esta imagem nos casos TC positivos; TC + PET-TC torácica, nos casos com resultados positivos à imagem anatômica, e TC + ressonância magnética (usando técnicas de difusão, em inglês *Diffusion-weighted Magnetic resonance imaging*) para todos + PET-TC para os casos negativos à essa combinação de exames. A prevalência de malignidade foi definida em 50%. Com esta prevalência, TC + Bcore teve maior acurácia (87% vs 81%), com uma economia de custo de ¥1.945 Renminbi³⁵ por paciente, e redução de 16,5% de toracotomias desnecessárias acompanhada de uma taxa de diagnósticos perdidos de 4,5%, em relação a estratégia de referência baseada em TC isolada. A estratégia TC + MRI + PET-TC tinha maior acurácia (95% vs 81% da estratégia de base) e menor taxa de diagnósticos perdidos (0,3%), mas produzia menor economia de recursos (¥590 por paciente) e se associava a maior número de cirurgias desnecessárias (redução de 13,5%). Com prevalência de malignidade superior a 34%, todas as estratégias, incluindo TC + PET-TC, eram custo-efetivas em relação à TC sozinha, apresentando, contudo, eficiência inferior às outras duas estratégias de manuseio.

Nos Estados Unidos, o estudo de custo-utilidade de Deppen e colaboradores (2014b) comparou estratégias diagnósticas iniciais para o NPS, a partir de probabilidades pré-teste de malignidade de 50 e 65%. O caso de referência considerou indivíduos do sexo masculino, com 60 anos de idade, tabagistas (15 maços de cigarro/ano), sem relato de câncer de pulmão prévio, e com nódulo de 1,5 a 2 cm de diâmetro no lobo pulmonar superior. A perspectiva foi a do sistema de saúde americano e os custos obtidos da tabela de pagamento do *Medicare*. O QALY foi a medida de desfecho, tomando por base informações de sobrevivência dos pacientes e utilidades derivadas da literatura. As seguintes modalidades diagnósticas foram comparadas: broncoscopia por navegação, aspiração com agulha fina guiada por TC (PAAF-TC), FDG-PET e cirurgia torácica videoassistida (CTVA). Com probabilidade pré-teste de malignidade de 65%, broncoscopia por navegação e PAAF-TC tiveram

³⁵O renminbi é a moeda chinesa, emitida pelo Banco Popular da China. A unidade padrão do renminbi é o yuan (¥). Disponível in: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Renminbi>, acesso em 04/08/2014.

maiores valores de anos de QALY, quando comparados com FDG-PET. Nas análises de sensibilidade, essas tecnologias permaneciam superiores à FDG-PET quando esta apresentava especificidade menor que 72%. Com probabilidade de malignidade de 50%, os resultados de custo efetividade das três tecnologias foram semelhantes. O estudo concluiu que, apenas para pacientes com probabilidade de malignidade inferior a 50% e considerando valores de sensibilidade e especificidade maiores que 87% e 76%, respectivamente, o uso da FDG-PET seria mais custo efetivo e que o uso da tecnologia para o diagnóstico de câncer de pulmão no NPS poderia não ser atrativa em regiões que possuem elevada prevalência de infecções granulomatosas, como tuberculose e doenças fúngicas pulmonares, o que determina menor especificidade da tecnologia PET.

Mesmo sendo desenvolvidos em países e épocas diferentes e sob perspectivas também diversas, a descrição realizada acima evidencia uma multiplicidade de estratégias de manuseio avaliadas ao longo do tempo, em uma tentativa de associar de se analisar qual delas poderia representar o uso mais eficiente dos recursos. Nesse sentido, as análises tanto avaliavam o uso da PET para todos os pacientes, como um uso mais seletivo, onde a PET era empregada aos casos com resultados positivos a TC, como tentativa de confirmação diagnóstica, buscando evitar procedimentos cirúrgicos (biópsia ou cirurgia) desnecessários, que onerassem os serviços de saúde e agregassem riscos aos pacientes.

Os parâmetros de acurácia empregados para alimentar os modelos de decisão foram variados, embora predominassem as medidas derivadas das metanálises de Gould (2001) e Cronin (2008). Nesse sentido, destaca-se que, à exceção da última análise de Lu (2014), todas as demais não consideraram o uso dos equipamentos híbridos de PET-TC, que possuiriam a vantagem de combinar imagem anatômica e funcional e teriam melhor acurácia.

Modo geral, a PET pareceu apresentar melhores resultados em termos da relação custo/benefício em saúde (mesmo que medido de forma indireta, como casos adequadamente diagnosticados ou procedimentos desnecessários evitados) em populações com risco intermediário de malignidade (embora a percentagem que representava essa condição variasse), em consonância com o nicho de oportunidade recomendado para seu uso nos protocolos de prática mencionados nas partes mais iniciais deste trabalho.

As recomendações presentes nos *guidelines* e esses resultados acima mencionados, bem como o alto custo e as dificuldades de acesso à tecnologia, ainda em fase inicial de difusão em nosso meio, reforçaram a decisão deste estudo de examinar a custo-efetividade da PET nessa subpopulação de pacientes com NPS.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O estudo objetivou investigar a custo-efetividade da adição da tomografia por emissão de pósitrons no diagnóstico diferencial de nódulos solitários pulmonares de origem indeterminada, em pacientes com risco intermediário de malignidade, na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

3.2 Objetivos específicos

- Estimar a efetividade da estratégia convencional baseada na biópsia PAAF e com a adição da PET-TC para o diagnóstico de câncer pulmonar em NPS indeterminado, e com probabilidade de malignidade intermediária;
- Estimar os custos totais de ambas as estratégias na perspectiva do SUS como financiador dos serviços de saúde;
- Determinar, na perspectiva do SUS, a razão de custo efetividade incremental da estratégia com adição da tecnologia PET-TC, quando comparada à estratégia convencional;
- Colaborar nos processos decisórios relacionados à incorporação do PET *scan* no sistema público de saúde.

4 CAMINHOS METODOLÓGICOS

4.1 Etapas de apoio à elaboração do estudo de avaliação econômica

4.1.1 Revisão bibliográfica sobre avaliações econômicas relacionadas ao uso da PET e PET-TC no NPS

Para auxiliar na elaboração da tese, foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre avaliações econômicas do uso da PET na indicação sob estudo. Mesmo tratando-se de revisão narrativa, uma estratégia de busca estruturada foi desenvolvida, buscando-se aumentar a sensibilidade da identificação de artigos relevantes sobre avaliação econômica do uso da FDG-PET e da PET-TC no diagnóstico do NPS de origem indeterminada, que pudessem mapear o estado da arte dessa área, bem como conhecer potenciais modelos utilizados em pesquisas realizadas em outros países.

Para tal, as bases bibliográficas MEDLINE, LILACS, *Cochrane Library*, e o portal de Evidências em Saúde Pública (acessado via a página de BIREME), foram examinadas para artigos com esse foco publicados entre janeiro de 1999 até abril de 2014, com atualização em fevereiro de 2016. Os descritores utilizados nestas buscas encontram-se sumarizados no quadro 8 a seguir, tendo sido empregados com as devidas modificações para se adequar as bases utilizadas, e sem restrição de idioma nessa fase do processo.

Quadro 8 — Descritores e termos de busca utilizados na pesquisa de avaliações econômicas do uso do PET scan no NPS

Elemento	Descritores/Termos de busca
NPS	solitary pulmonary nodule, lung cancer, lung tumor, lung neoplasms, lung malignancy, pulmonary tumor
Tomografia de emissão de pósitrons	positron-emission tomography; tomography, emission-computed; PET; PET-TC, PET imaging, PET scan, fluorodeoxyglucose, FDG, 18FDG, 18F- fluorodeoxyglucose
Avaliação econômica	costs, cost analysis, cost-benefit analysis, cost effectiveness analysis, cost utility analysis, quality-adjusted life years, economic evaluation, cost control, cost minimization analysis, cost of illness

Fonte: A autora, 2016.

A seleção dos artigos concentrou-se em avaliações econômicas completas (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício) que comparavam rotinas de avaliação do NPS que incluíssem FDG-PET ou PET-TC e que apresentavam modelos matemáticos capazes de prever valores esperados de custos e desfechos. Outro critério de seleção foi o idioma, restringindo-se o exame ao inglês, espanhol e português.

Além disso, na tentativa de identificar artigos adicionais relevantes, revisões narrativas e sistemáticas sobre o tema, bem como a bibliografia dos artigos identificados, foram examinadas.

De forma a complementar esse panorama, foi ainda investigada a existência de relatórios das agências de avaliação tecnológica em saúde pertencentes à *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*. Para tal, foi utilizada a ferramenta de pesquisa disponibilizada pela INAHTA na página do *Centre for Reviews and Dissemination, do National Institute for Health Research*³⁶.

Os resultados dessa revisão narrativa de literatura formaram parte do capítulo 2, onde se descreve de forma sumária os estudos identificados e seus resultados, e foram de auxiliaram na elaboração do modelo utilizado nessa tese, bem como em alguns dos parâmetros utilizados para sua alimentação.

4.1.2 Revisão sobre as práticas clínicas no diagnóstico e manuseio do NPS

Outro aspecto importante na consecução da tese referiu-se às práticas clínicas de manuseio da condição sob estudo, e do papel desempenhado pelo PET *scan* nesses algoritmos de diagnóstico. Dessa maneira, buscou-se diretrizes e protocolos de prática relacionados a indicação em questão.

Como já anteriormente mencionado, embora existam Diretrizes Nacionais Diagnósticas e Terapêuticas sobre o câncer de pulmão do Ministério da Saúde

³⁶ Disponibilizada no endereço <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>, acesso em 10/01/2014

(BRASIL, 2014d), estas não tratam, exceto de forma muito vaga, da caracterização dos NPS, enfocando, sobretudo, o manuseio terapêutico da neoplasia após confirmação do caso. O protocolo em questão afirma que o diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico, a ser obtido por um conjunto amplo de procedimentos invasivos e cirúrgicos. Não é mencionado o uso da PET para essa situação de identificação e caracterização do NPS, com a única menção feita restringindo-se ao estadiamento da neoplasia pulmonar:

A indicação de PET-CT deve ser feita para o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável. Esse exame apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico de acometimento linfonodal mediastinal e hilar se comparado à TC, permitindo maior acurácia no diagnóstico da doença localizada (estágio I). No entanto, o desempenho do exame é inferior para doentes em áreas endêmicas para tuberculose, pelo que, se há linfonodos mediastinais aumentados à TC (16 mm ou maior), faz-se necessária a abordagem cirúrgica complementar, por mediastinoscopia cervical ou toracoscopia, para minimizar a indicação de toracotomias desnecessárias (BRASIL, 2014d, p. 173).

Existe um conjunto de diretrizes clínicas na saúde suplementar, oriundas de um convênio firmado a partir de 2009 entre a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e a Associação Médica Brasileira (AMB). Embora já tenham sido geradas a partir dessa iniciativa cerca de 80 diretrizes³⁷, inclusive diversas sobre neoplasias, entre elas não se encontra nenhuma sobre o NPS ou o câncer de pulmão, mesmo existindo o uso da PET aprovado para a indicação aqui explorada.

A mesma ausência de diretrizes clínicas, seja no que se refere ao NPS, seja em relação ao câncer pulmonar, se faz presente na página do Projeto Diretrizes, da AMB e CFM³⁸, que hoje inclui 400 protocolos clínicos.

Por fim e ainda na tentativa de identificar algum protocolo nacional sobre a temática, foram examinadas as páginas eletrônicas das Sociedades Brasileiras de Cancerologia³⁹; Oncologia Clínica⁴⁰; Pneumologia e Tisiologia; Cirurgia Torácica;

³⁷Disponível em: <http://www.projetediretrizes.org.br/ans/diretrizes.html>, acessado em 13/03/2016.

³⁸Disponível em: http://www.projetediretrizes.org.br/novas_diretrizes.php, acessado em 31/07/2014.

³⁹Disponível em: <http://www.sbcancer.org.br/home2/site/>, acesso em 10/01/2014.

⁴⁰Disponível em: <http://www.sbec.org.br/a-sbec/>, acessado em 10/01/2014.

Cirurgia Oncológica⁴¹, Medicina Nuclear⁴², e no Colégio Brasileiro de Radiologia⁴³. Nessa busca, foram encontrados um Manual de Condutas Clínicas em Câncer de Pulmão da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, que no capítulo V aborda a conduta frente ao Nódulo Pulmonar (SBPT, 2013), e o Manual de Condutas em Oncologia, do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP, 2010), que colaborou com informações utilizadas do seguimento de pacientes com nódulos malignos ressecados. No país, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) em sua página na internet⁴⁴ mantém a conduta para profissionais de saúde frente ao diagnóstico com câncer de pulmão de células não pequenas, e que aponta o protocolo a ser seguido no diagnóstico e seguimento do câncer de pulmão em estágio inicial (BRASIL, 2002).

Diante da escassez de protocolos nacionais mais orientadores, foram também buscados *guidelines* de instituições internacionais. Para tal, foi utilizada a lista eletrônica de associações profissionais e de sociedades específicas presentes na publicação *Health Technology Assessment on the Net: A Guide to Internet Sources of Information*, (CHOJECKI; DENNETT, 2015), utilizando-se termos de busca relacionados ao NPS (e, em alguns casos, câncer pulmonar, como forma de aumentar a sensibilidade da busca) e a PET ou PET-TC. Para a elaboração deste estudo, foram identificados os protocolos clínicos de manuseio presentes nas bases *National Guideline Clearinghouse* (NGC)⁴⁵, *UK Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)⁴⁶, *US National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁴⁷, e *US Preventive Services Task Force* (USPSTF)⁴⁸. Os protocolos em questão foram utilizados para subsidiar a redação do disposto na seção 2.2, que descreve o manuseio dos NPS segundo probabilidade de malignidade, e serviram de base para complementar algumas das condutas clínicas descritas nas árvores de decisão dessa tese.

⁴¹Disponível em <http://www.sbco.com.br/site/>, acessado em 10/01/2014.

⁴²Disponível em <http://www.sbmj.org.br/site/>, acessado em 10/01/2014

⁴³Disponível em <http://cbr.org.br/>, acessado em 10/01/2014.

⁴⁴ Disponível em http://www1.inca.gov.br/rbc/n_48/v04/pdf/condutas.pdf, acessado em 10/01/2014.

⁴⁵Disponível em: <http://www.guidelines.gov>, acessado em 10/01/2014.

⁴⁶Disponível em: <http://www.sign.ac.uk>, acessado em 10/01/2014.

⁴⁷Disponível em: <http://www.nccn.org>, acessado em 10/01/2014.

⁴⁸Disponível em: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>, acessado em 10/01/2014.

4.2 Estudo de custo-efetividade

4.2.1 Tipo de estudo

Foi realizada uma análise do tipo custo-efetividade, comparando o manuseio do NPS de origem indeterminada hoje disponível no SUS, baseado na investigação inicial baseada em punção transtorácica, com a adição da PET-TC ao algoritmo diagnóstico dessa condição.

4.2.2 População de referência

A população de referência do estudo correspondeu a uma coorte hipotética de 10.000 indivíduos do sexo masculino, com 60 anos de idade⁴⁹, tabagistas, apresentando NPS sólido indeterminado, de 8-30mm de diâmetro e localização periférica, em lobo superior, sem evidências prévias de crescimento em controles radiográficos e sem calcificação ou espículas, e com risco de malignidade intermediário (5-65%). Os indivíduos não possuíam evidências de linfonodos mediastinais aumentados ou de metástases à distância, eram considerados, *a priori*, como potenciais candidatos a cirurgia e possuidores de condições clínicas para tolerar uma lobectomia pulmonar, caso o procedimento terapêutico se fizesse indicado. A seleção da população de estudo tomou por base as características clínico-epidemiológicas do grupo mais atingido por câncer pulmonar em nosso país, bem como representam o grupo populacional onde o risco de câncer é intermediário, o que constitui a principal janela de oportunidade para uso do PET *scan* descrita pelos protocolos clínicos anteriormente citados nesta tese.

⁴⁹ Sessenta anos representa o limite superior de idade presente nas classificações de risco intermediário de malignidade nos NPS. Alguns dados epidemiológicos nacionais, como os presentes no relatório da Liga Paranaense de Combate ao Câncer, que analisa a distribuição dos casos de câncer de pulmão segundo faixa etária e sexo no período 2005 a 2009, também traziam a indicação que a maioria dos casos se concentra na população masculina de 60 anos de idade (LPCC, 2011). O mesmo se aplica às buscas realizadas nos registros de base populacional de câncer de Goiânia e São Paulo, que igualmente sinalizavam para essa idade de pico dos casos incidentes.

A opção por definir, *a priori*, uma população com localização periférica dos nódulos baseou-se na necessidade de especificar o tipo de teste confirmatório a ser utilizado, já que este varia conforme a localização do NPS (uso da broncoscopia, se nódulo central, ou opção por biópsia transpulmonar guiada por imagem, se periférico). Esta definição era mandatória porque implicava diretamente na escolha dos testes e respectivos parâmetros de acurácia do teste a serem empregados na alimentação da árvore de decisão. Além disso, a localização mais frequente dos NPS é a periférica (AUERBACH, 1991; MIDTHUN, 2000). Por fim, cabe destacar que, exceto no estudo de Deppen e colaboradores (2014b), nenhuma outra avaliação econômica citada na seção 2.5 utilizou a broncoscopia como teste alternativo à PET-TC.

4.2.3 Estratégias sob comparação

As estratégias examinadas compreendiam sequências de testes diagnósticos e de tratamentos, estruturados de acordo com os protocolos de manuseio clínico da condição em tela e com as probabilidades de ocorrência de cada evento clínico em particular. No extremo de cada braço da árvore (nó terminal), *payoffs* foram assinalados correspondendo aos custos totais do cuidado (custos do diagnóstico e tratamento) e a expectativa de vida de acordo com o diagnóstico etiológico do NPS.

Foram comparadas duas estratégias. A primeira correspondeu ao manuseio diagnóstico atualmente disponível na rede pública brasileira com cobertura pelo SUS, que se baseia no uso de confirmação histológica/citológica, por procedimentos invasivos (via biópsia ou cirurgia exploratória), nos casos classificados como de risco intermediário de malignidade pela estratificação clínico-radiológica baseada em TC. Esta estratégia foi chamada de “convencional”.

O procedimento de biópsia transpulmonar guiado por imagem contemplado no modelo foi a punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Sua escolha baseou no fato de que a biópsia por agulha grossa/Bcore ainda tem uso restrito no Brasil para a indicação em exame neste estudo, por ser fortemente dependente da disponibilidade de infraestrutura e *expertise* necessárias ao nível dos serviços públicos, ainda

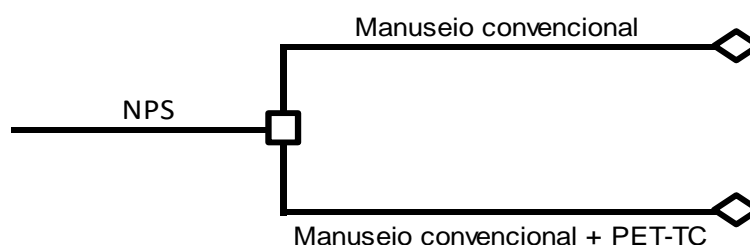
escassos em nosso meio⁵⁰. Embora presente na tabela de pagamento do SUS, não há códigos diferentes para os dois tipos de biópsia (PAAF ou Bcore) ou pela localização da lesão a ser biopsiada, o que impediu estimativas da frequência relativa dos dois tipos via exame de dados da produção paga pelo Sistema.

Considerou-se que todos os casos de PAAF foram guiados por TC de tórax, que nos dias atuais repôs a fluoroscopia ou o ultrassom como técnica de imagem para guiar este tipo de procedimento (YAO et al, 2012) e para o qual valores de acurácia e complicações encontram-se disponíveis na literatura.

A estratégia sob comparação incluiu a adição da PET-TC no manuseio dessa população, buscando avaliar se o melhor desempenho diagnóstico dessa técnica poderia eliminar procedimentos invasivos desnecessários (biópsias ou cirurgias exploratórias) e evitar perda de casos de malignidade e retardo no diagnóstico, com seus impactos na morbimortalidade.

Uma representação esquemática simplificada das estratégias sob comparação é apresentada na figura 5.

Figura 5 — Estratégias sob comparação utilizadas no estudo de custo-efetividade



Fonte: A autora, 2016.

⁵⁰ Assinala-se, ainda, que a consulta informal a especialistas das áreas de cirurgia e oncologia torácicas atuantes em hospitais públicos do Rio de Janeiro apontou que, na grande maioria dos casos em que se faz uma avaliação diagnóstica pré-cirurgia invasiva, esta toma a forma mais frequentemente do uso do procedimento de PAAF. O uso da biópsia Bcore foi considerado pelos profissionais consultados como de rara ocorrência na rede público, ainda que utilizada por vezes no setor privado. Foi assinalado por alguns que, muitas vezes, se procede direto à toracotomia, dada as dificuldades de marcação desse exame no SUS e a necessidade de ganhar tempo no manuseio dos pacientes.

4.2.4 Estrutura do modelo

O modelo de decisão foi baseado em uma árvore de decisão projetada usando o *status* real de doença antes da aplicação das estimativas de acurácia dos testes diagnósticos. De acordo com prevalência de malignidade obtida da literatura, a população de referência foi subdividida de acordo com a ausência ou presença de malignidade no NPS, permitindo que o modelo pudesse distinguir a situação de doença independente das estimativas de acurácia dos testes.

As técnicas para o diagnóstico diferencial do NPS examinadas no modelo podem sugerir malignidade ou não (respectivamente, teste positivo ou negativo). Testes positivos ou inconclusivos precisaram realizar diagnóstico cirúrgico confirmatório, como mandam os protocolos clínicos de manuseio da condição.

Em casos de *status* maligno, resultados negativos dos testes indicam erro diagnóstico na caracterização do NPS, ou seja, resultado falso-negativo (FN), implicando em perdas do diagnóstico, pelo menos em um primeiro momento. Já para situação de doença “benigna” (no sentido de não malignidade), resultados positivos dos exames diagnósticos referem-se a falso-positivos (FP), indicando presença de lesão neoplásica onde esta inexistente. Como todos os pacientes nessa situação de falsa positividade devem seguir para confirmação diagnóstica cirúrgica segundo o prescrito nos protocolos de manuseio, estes procedimentos (e suas consequências em termos de morbimortalidade) seriam sempre desnecessários.

O modelo analítico de decisão foi construído utilizando os *softwares* EXCEL® e *TreeAge Pro-Suite*® (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, EUA), sendo trazido no apêndice A dessa tese.

4.2.5 Condutas clínicas

Foi assumido que, antes de cada estratégia, todos os pacientes com NPS eram submetidos à TC de tórax de baixa dose, dado a necessidade do exame para a caracterização da população como de risco intermediário de malignidade.

Na estratégia convencional, todos os pacientes foram submetidos à biópsia transpulmonar por PAAF guiada por TC, sob anestesia local. O caso de referência considerou três coletas de material pela PAAF, cujo material foi encaminhado para exame citopatológico. O material do aspirado foi objeto também de pesquisa com vistas a identificar etiologia 'benigna' de origem infecciosa (infecção bacteriana, tuberculose ou doença fúngica), a partir da realização de cultura e antibiograma do aspirado; pesquisa para identificação de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), cultura para o bacilo de Koch e pesquisa para fungos.

A situação na qual os pacientes experimentam complicações dos procedimentos foi contemplada na árvore de decisão, pela probabilidade de ocorrência de pneumotórax. Embora a maioria dos pneumotóraces seja de pequeno volume e estáveis, resolvendo-se espontaneamente, uma pequena parcela exigiu drenagem torácica, com as probabilidades de um e outro evento derivando dos dados obtidos na literatura. Em acordo com os protocolos de prática indicados para esse exame, foi considerado que todos os pacientes submetidos a PAAF foram monitorados para identificação de eventual pneumotórax pela realização de duas radiografias de tórax, uma de imediato, ao término do procedimento, e outra, duas horas após, nos casos sem ocorrência de pneumotórax ou com pneumotórax sem necessidade de drenagem (MANHIRE et al, 2003). Considerou-se, ainda, que indivíduos que tiveram pneumotórax com necessidade de colocação de dreno de tórax (mais volumosos ou com tendência hipertensiva) realizaram três radiografias de tórax (CARRAZAI et al, 2006).

Resultados citológicos/histológicos da PAAF confirmando malignidade ou casos com resultado indeterminado⁵¹ implicaram em encaminhamento para cirurgia diagnóstica confirmatória.

Já os casos negativos ao procedimento foram seguidos com TC torácicas seriadas, realizadas em três períodos (de 3-6 meses, de 9-12 meses e de 18-24 meses), para acompanhar a evolução do tamanho tumoral. Não havendo alteração em 24 meses, foi assumido que o nódulo tinha etiologia benigna, em concordância com a literatura e os *guidelines* mencionados. Crescimento do NPS visualizado na TC, a qualquer destes momentos, conduziu os pacientes à cirurgia torácica para

⁵¹Resultados indeterminados ou não diagnósticos correspondem àqueles casos onde o exame não pode categorizar a doença como benigna ou maligna, devido à insuficiência de amostra ou ao resultado da análise não conclusivo, mesmo com quantidade suficiente de material citológico.

confirmação diagnóstica. A probabilidade de um nódulo benigno vir a apresentar crescimento no período, que conduza o paciente à cirurgia, foi assumida como de 10%, aos moldes do simulado por Gambhir (1998) e Gould (2003).

Na estratégia com adição da PET-TC, resultado negativo do PET scan conduziu os pacientes ao seguimento com TC em série, com mesmo esquema de intervalos já mencionados; pacientes com crescimento nodular em qualquer momento do período de 24 meses de acompanhamento com a TC de tórax foram encaminhados à cirurgia confirmatória. Resultado positivo do exame PET-TC implicou em encaminhamento do paciente para biópsia transpulmonar (PAAF guiada por TC). Desse ponto em diante, o modelo elaborado seguiu o já disposto acima para a estratégia convencional, qual seja, resultados negativos de PAAF eram monitorados com TC seriadas por período total de 24 meses e resultados de biópsia positivos ou indeterminados eram submetidos à cirurgia com fins diagnósticos. Tal como no braço da estratégia convencional, foi também considerada a probabilidade de complicações associadas ao procedimento de biópsia.

No caso de necessidade de cirurgia como procedimento confirmatório, a modelagem considerou que, no caso de referência, todos os procedimentos foram realizados por toracotomia exploratória aberta.

Para fins de simplificação do modelo, foi assumido que o exame histológico executado por biópsia de congelação ao longo do ato cirúrgico realizado com acesso por toracotomia aberta possuía acurácia de 100%, com o paciente tendo seu diagnóstico final da situação de malignidade/benignidade estabelecido a partir do mesmo.

Em termos de condutas terapêuticas posteriores à confirmação do diagnóstico final do NPS por toracotomia aberta, pacientes foram submetidos à ressecção em cunha, no caso de benignidade comprovada pela histologia, ou à lobectomia⁵², se o

⁵² As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão publicadas pelo Ministério da Saúde em 2014, embora nos “ensaios clínicos com doentes em estágio I o prognóstico após lobectomia ou uma ressecção menor parece ser similar, dados acumulados da prática clínica sugerem que os resultados oncológicos são inferiores com ressecções em cunha e segmentectomias” (BRASIL, 2014d, p. 174). Essa é também a conduta cirúrgica recomendada pelo *guideline* para manuseio e tratamento do câncer pulmonar de células não pequenas do *American College of Chest Physicians* de 2013 (HOWINGTON et al, 2013), que refere a lobectomia como tratamento de escolha dos estádios IA e IB (Evidência Grau 2A). O mesmo documento informa ainda que as lobectomias por procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos, com o uso da cirurgia videoassistida, se disponível em centros experientes, são preferíveis às cirurgias abertas (via toracotomia) (Evidência grau 2C). No caso de referência explorado nessa tese, foi considerado que o acesso à cirurgia terapêutica se dava por toracotomia aberta, embora na análise de

NPS se mostrava histologicamente maligno no exame histopatológico. Em ambos os casos, a cirurgia terapêutica não implicava em novo procedimento, sendo realizada como extensão do procedimento de toracotomia aberta já em curso.

Nos casos de NPS malignos, a lobectomia era acompanhada de biópsia ganglionar múltipla das cadeias ganglionares mediastinais, com vistas a detectar possível disseminação neoplásica para estes sítios, seguida de ressecção das cadeias linfáticas regionais, em concordância com o disposto nas diretrizes nacionais de manuseio da neoplasia pulmonar (BRASIL, 2014d). Levando-se em conta que a população de referência do estudo tem, entre suas características, a ausência de linfonodos mediastinais aumentados ou de evidências de metástases à distância, o caso de referência partiu do suposto que o exame histológico dos linfonodos mediastinais realizado durante a toracotomia exploratória foi negativo (correspondendo, portanto, a cânceres em estágio I), o que permitiria a extensão do procedimento para um tratamento já potencialmente curativo no mesmo ato cirúrgico (VANSTEENKSTE et al, 2013).

Nenhum procedimento terapêutico adicional, como quimioterapia ou radioterapia, foi considerado⁵³ (BRASIL, 2014d; HOWINGTON et al, 2013).

Os pacientes com NPS malignos foram seguidos por cinco anos, com a realização de consultas médicas e exames complementares e de imagem propostas nas diretrizes nacionais (BRASIL, 2014d) e nos estudos de Higuchi (2014), de D'Addario e Felip (2008)⁵⁴ e no manual do Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP, 2010).

sensibilidade tenha sido aventada a possibilidade de uso da lobectomia por CTVA em até 20% dos casos, com vistas a tentar modelar uma disponibilidade futura maior desse tipo de acesso em nosso sistema público. Maiores detalhes a respeito serão trazidos mais adiante, na seção correspondente.

⁵³ Segundo as diretrizes nacionais para manuseio dessa neoplasia, os casos de câncer pulmonar em estágio I passíveis de tratamento cirúrgico devem ser manuseados apenas com ressecção cirúrgica conservadora (lobectomia, segmentectomia ou ressecção em cunha), enquanto os doentes com contraindicação médica para cirurgia devem ser submetidos a radioterapia torácica radical. Quimioterapia adjuvante, após a cirurgia, só é recomendada para cânceres em estágio II (BRASIL, 2014d, p. 176). Da mesma forma, o *guideline* do *American College of Chest Physicians* não recomenda o uso pós-operatório rotineiro de quimioterapia (Evidência grau 1B) ou de radioterapia (Evidência grau 1A) para cânceres em estádios patológicos 1A ou B completamente ressecados (HOWINGTON et al, 2013).

⁵⁴ Esse seguimento incluiu a realização de quatro consultas médicas no primeiro ano, e depois uma a cada período de seis meses, até perfazer 60 meses. A TC de tórax e abdômen foi realizada a cada seis meses nos primeiros dois anos. No 3º ano, o seguimento contemplou além das consultas clínicas a realização de TC de tórax uma vez/ano. A partir de então, o seguimento tinha por foco essencialmente acompanhamento duas vezes ao ano com consulta clínica, exame físico e RX de tórax, com a realização de TC de tórax condicionada à presença de suspeita clínica ou radiológica de recidiva ou metástase. Exceto por hemograma e VHS nos dois primeiros anos, exames

4.2.6 Horizonte Temporal

O horizonte de tempo de uma análise de custo efetividade deve ser longo o suficiente para capturar os resultados de saúde, inclusive as possíveis complicações, durante a vida do indivíduo (GOLD, 1996; GOULD, 2006). Assim, no estudo em questão, considerando o desfecho escolhido de sobrevida, o horizonte temporal do estudo correspondeu a toda vida da coorte hipotética, estimada a partir da estimativa de sobrevida projetada para os pacientes, em função da presença ou não de malignidade no NPS.

4.2.7 Medida de efetividade

Erros devido à inacurácia dos testes diagnósticos empregados nas estratégias conduzem pacientes sem nódulo maligno a procedimentos cirúrgicos invasivos desnecessários (sejam biópsias, sejam cirurgias diagnósticas confirmatórias) e levam os pacientes com neoplasia pulmonar a retardos do diagnóstico, que podem impactar na sua sobrevida, devido à extensão da neoplasia até seu diagnóstico. Por outro lado, um diagnóstico precoce da neoplasia pulmonar aumenta as chances de tratamento cirúrgico curativo, que repercute positivamente na sobrevida do paciente.

Dessa maneira, a efetividade foi expressa em anos de vida ganhos (expectativa de vida), calculados pelo modelo a partir de dados de expectativa de vida disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e da sobrevida mediana atribuída à doença.

Embora pudesse ser desejável a avaliação também dos impactos do uso das estratégias sob exame na qualidade de vida, a não disponibilidade de dados nacionais

laboratoriais não são indicados para essa etapa pós-tratamento na Diretriz Brasileira (BRASIL, 2014d). Na análise de sensibilidade, foi incluído, nos custos do seguimento, a possibilidade dos pacientes virem a realizar um exame de tomografia de crânio e de cintigrafia óssea, seguindo as recomendações clínicas da Sociedade Europeia de Medicina Oncológica (BRASIL, 2002; D'ADDARIO; FELIP, 2008; ICESP, 2010).

de QALY específicos para os vários estados de saúde modelados, determinou que essa tese optasse por não utilizar esse desfecho⁵⁵.

4.2.8 Parâmetros do modelo

4.2.8.1 Parâmetros clínicos e epidemiológicos

Buscas na literatura científica e em bases de dados nacionais foram realizadas com vistas a obter valores para os parâmetros clínicos e epidemiológicos necessários à alimentação do modelo proposto no estudo.

A população de referência do trabalho é formada de pacientes com risco intermediário de malignidade, qual seja, risco entre 5 e 65% do NPS ter etiologia maligna. Os resultados de prevalência de malignidade nos NPS presentes na revisão da literatura nacional revelaram-se escassos, limitando-se na maioria das vezes a relatos de casos com etiologias pouco comuns ou pequenas séries, de instituições isoladas e geralmente com elevada probabilidade pré-teste de malignidade (CARDOSO et al, 2014; TEIXEIRA et al, 2014; DALL BELO et al, 2013; MARTINS et al, 2008; RODRIGUES-SILVA, 2004; FATURETO et al, 2003; SAAD et al, 1991).

Na ausência de dados brasileiros mais confiáveis, foram utilizados valores obtidos da literatura internacional, considerando-se sempre a opção por trabalhos realizados em realidade similares a nossa, em termos da prevalência de doenças infecciosas granulomatosas como tuberculose, histoplasmose e coccidioidomicose (TORRES et al, 2001; TSENG et al, 2006), que impactam em termos relacionais na proporção de casos decorrentes de malignidade pulmonar. Assim, considerando o fato do país possuir taxas de incidência de tuberculose ainda bem significativas⁵⁶, foi

⁵⁵ As diretrizes nacionais para a realização e estudos de avaliação econômica (BRASIL, 2014f) sugerem que a realização de estudos de custo utilidade, onde os desfechos considerem os resultados das alternativas em termos de utilidades ou QALY deve dar preferência a dados validados nacionalmente, dado que a qualidade de vida decorrente de um estado ou de sua alteração por uma intervenção tem componentes onde características da população e do meio influenciam fortemente no valor atribuídos pelos indivíduos a um dado estado de saúde.

⁵⁶O Brasil está entre as 22 nações com mais altas cargas de tuberculose e que concentram 82% dos casos de tuberculose no mundo. Segundo dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da

decidido pela utilização de prevalência de 50% no caso de referência, variada na análise de sensibilidade entre 30 e 65%.

Os valores de acurácia e de complicações da PAAF foram também oriundos da literatura, em especial das metanálises de Lacasse (1999) e de Yao (2012). Complicações associadas com biópsia percutânea consistiram essencialmente de pneumotórax, dada a frequência relativamente baixa de outras complicações (hemorragia pulmonar importante, pneumomediastino, embolia gasosa) associadas (WIENER, 2011; WU et al, 2011). Os valores de pneumotórax pós-PAAF guiada por TC presentes na literatura também para apresentam grande variação (de 8 a 54%), com uma média ao redor de 20% nas grandes séries. Priorizou-se o uso dos dados presentes nas metanálises de Lacasse et al (1999) e Yao (2012) e no inquérito dedicado a investigar as práticas e taxas de complicações das biópsias transpulmonares empreendido por Richardson et al (2002) junto a todos os centros relacionados a *British Thoracic Society*, com as variações oriundas de estudos isolados (MANHIRE, 2003; CHOI, 2004; COVEY, 2004; WU, 2011; WIERNER, 2011; BESLIC, 2012; OST; GOULD, 2012), alguns dos quais procedentes da literatura nacional (PRIOLA, 2010, SILVA, 2012; GUIMARÃES, 2014a), sendo utilizadas nas análises de sensibilidade. A necessidade de drenagem torácica nos pneumotóraces pós-biópsia foi igualmente tomada da literatura científica, que aponta valores que variam entre 2 e 18%. Morte associada aos procedimentos de biópsia transpulmonar é descrita na literatura como evento bastante raro (RICHARDSON et al, 2002; TOMIYAMA et al, 2006).

Lesões com resultados negativos na PET-TC ou na PAAF foram seguidas por TC seriadas, com a presença de crescimento produzindo o encaminhamento do paciente à cirurgia diagnóstica invasiva. Foi considerado que 10% das lesões de etiologia benigna podiam apresentar crescimento no seguimento monitorado por TC, como utilizado em alguns estudos de custo-efetividade presentes na literatura (GAMBHIR, 1998; GOULD, 2003; DEPPEN, 2014b).

Como a cirurgia torácica vídeoassistida (CTVA) ainda é pouco utilizada em nosso país (seja pela baixa disponibilidade do instrumental tecnológico necessário nas unidades hospitalares públicas brasileiras, seja porque a técnica necessita de

Saúde, foram notificados 69.245 casos no país em 2012, com uma taxa de incidência de 36,0/100.000 hab. No ano anterior, o número de casos novos em homens de 65 anos ou mais foi superior a 4.000, com taxa de incidência de cerca de 32/100.000 (BRASIL, 2012c).

cirurgias com treinamento específico), foi assumido que, no caso de referência, 100% dos procedimentos cirúrgicos diagnósticos confirmatórios e terapêuticos foram realizados por toracotomia aberta. Contudo, com vistas a contemplar usos futuros mais ampliados da técnica vídeoassistida em nosso meio, foi explorada, na análise de sensibilidade, que até 20% destes procedimentos poderiam vir a realizados por CTVA⁵⁷. Nessa situação de realização de parte dos procedimentos por CTVA, o modelo incorporou a taxa de conversão de CTVA para cirurgia exploratória aberta, tomando por base dados da literatura internacional.

Taxas de complicação e mortalidade associada aos diversos procedimentos cirúrgicos — lobectomia e ressecção em cunha, realizadas por toracotomia exploratória ou por CTVA — também foram buscadas da literatura, e exploradas na análise de sensibilidade.

Alguns pressupostos foram incorporados no modelo proposto e merecem ser destacados:

- a) A TC inicial identificava localização periférica do nódulo sob investigação, condição para que fosse utilizada a biópsia transpulmonar e não a biópsia por broncoscopia;
- b) Apenas biópsias guiadas por TC torácica foram efetuadas, não se considerando a possibilidade de uso de outros métodos de imagem;
- c) Todas as biópsias foram realizadas na primeira tentativa e com uso de técnica de congelação do material obtido, considerando-se a retirada de três espécimes de material para exame cito/histopatológico;

⁵⁷Estudo publicado em 2010, que examinou os desfechos pós-operatórios de todas as 6.323 lobectomias registradas entre 2002 e 2007 na base de dados da *Society of Thoracic Surgeons* americana, mostrou que aquelas realizadas por toracotomia aberta correspondiam a 79,7% do total de procedimentos, ainda que a proporção de procedimentos por toracosopia viesse sofrendo progressivo aumento (PAUL et al, 2010). Posteriormente, estudo de 2013 examinando todas as lobectomias registradas em 2007 e 2008 na base de dados americana *Nationwide Inpatient Sample* (NIS), que inclui mais de 8 milhões de internações realizadas por mais de 1.000 hospitais e representa aproximadamente 90% de todas as internações em instituições hospitalares não governamentais dos EUA, assinala para lobectomias com acesso via CTVA de 15% (PAUL et al, 2013). Estudo mais recente utilizando a mesma base e dados relativos a 2008-2010, mostrou que o percentual de lobectomias e segmentectomias realizadas via CTVA apresentou expressivo crescimento, correspondendo a cerca de 37% em 2010 (KENT et al, 2014). É razoável esperar que no Brasil, onde o número de centros com as necessidades de infraestrutura tecnológica e *expertise* são menores que as existentes nos EUA, a proporção de procedimentos realizados por CTVA seja significativamente inferior, ainda mais em hospitais públicos. Especialistas das áreas de cirurgia e oncologia torácicas consultados foram concordes com essa expectativa de uso muito restrito no serviço público brasileiro, reforçando a justificativa para a opção dessa tese pelo uso prioritário do acesso à cirurgia diagnóstica confirmatória e cirurgia terapêutica posterior a partir do acesso por toracotomia aberta.

- d) NPS foram considerados de etiologia “benigna” (não malignos) se não apresentavam alteração de tamanho no período de 24 meses de seguimento com TC seriada;
- e) Todos os casos de neoplasia maligna detectada correspondiam a câncer de células não pequenas, dado que casos de neoplasias pulmonares de células pequenas tem comportamento clínico, evolução e prognóstico em termos de sobrevida diferentes e, frequentemente, apresentam-se já com metástases precocemente;
- f) Em virtude das características da população de referência (NPS de descoberta acidental, sem evidências à TC de tórax ou à PET-TC de linfonodos mediastinais aumentados ou de metástases à distância à descoberta do nódulo), considerou-se que nem a PET (no braço relativo a esta estratégia), nem o exame histológico dos linfonodos mediastinais realizado durante a cirurgia confirmatória (toracotomia exploratória ou CTVA), apresentava resultados positivos (conformando as neoplasias como cânceres em estadios I), condição para que se pudesse estender para procedimento curativo no mesmo procedimento.

Assumiu-se, como nos estudos de Gould (2006) e Deppen (2014b), que a sobrevida de pacientes com NPS de etiologia “benigna”, nos pacientes que não vinham a falecer por conta da cirurgia realizada (resseção em cunha do nódulo), seria igual à expectativa de vida esperada para um homem de 60 anos, população do caso de referência, tomada a partir da tábua completa de mortalidade da população brasileira relativa a 2014⁵⁸.

Dados sobre a mediana de sobrevida de pacientes com câncer pulmonar são escassos em nosso meio, sobretudo aqueles referentes aos estadios mais precoces, dada a frequência com que a neoplasia é diagnosticada em fases tardias e avançadas da doença no Brasil. Tentativas, realizadas ao longo do trabalho, de se obter dados de registros brasileiros hospitalares de câncer foram infrutíferas. Foi feita a opção de se utilizar, no caso de referência, a mediana de sobrevida em anos de pacientes com estágio T1N0M0, tomada de estudo nacional realizado por Araújo e colaboradores (2014). Nesse trabalho, é examinada, entre outros aspectos, a sobrevida de 156

⁵⁸ Disponível em:

ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2014/notastecnicas.pdf, acessado em 01.12.2015

pacientes com CPCNP confirmados histologicamente, atendidos em uma instituição oncológica privada do Rio de Janeiro e que apresenta dados de sobrevida mediana para estágio T1N0M0 de 99,7 meses, com IC de 95% de 36,0 a 163,3 meses (isto é, 8,3 anos, com IC 3 a 13,6 anos), e que se aproxima de estudos internacionais mais recentes. Variações amplas dessa sobrevida foram simuladas nas análises de sensibilidade, com vistas lidar com a lacuna informacional referida.

4.2.8.2 Medidas de acurácia dos testes

As estimativas das medidas de acurácia dos testes diagnósticos (sensibilidade e especificidade) foram obtidas da literatura, priorizando dados de revisões sistemáticas e metanálises, sempre que disponível, e de estudos nacionais.

A revisão sistemática de Yao (2012) aponta para uma faixa de sensibilidade da biópsia por PAAF entre 81,3%-92% e de especificidade variando de 75,4%-100%. No seguimento do paciente com nódulo de etiologia benigna, a sensibilidade para a TC obtida da metanálise de Zhang (2014), que aponta para sensibilidade sumária de 89% (IC 95% 88-91%) e de especificidade sumária de 70% (IC 95% 68-73%).

Para fins de simplificação do modelo e seguindo o realizado nos estudos de custo-efetividade de Lejeune (2005) e de Deppen (2014b), foi assumido que a sensibilidade e especificidade dos procedimentos cirúrgicos confirmatórios (independentemente de serem realizados com acesso por toracotomia aberta ou CTVA) foi de 100% (MACK et al, 1993; WICKY et al, 1994), o que significa dizer que todos os casos tiveram o diagnóstico final da etiologia do NPS (benigno ou maligno) firmado nestes procedimentos.

As medidas de acurácia da PET se referiram àquelas associadas aos equipamentos de PET-TC, porque estes permitem aquisição de informações de caráter anatômico e funcional durante o mesmo exame, conferindo maior acurácia. Além disso, PET-TC corresponde também a grande maioria dos equipamentos vendidos na atualidade. Entretanto, a acurácia da PET-TC no diagnóstico do NPS sofre os efeitos da prevalência das doenças granulomatosas (tuberculose, histoplasmose, coccidiodomicose, blastomicose) no meio, concorrendo para redução

na especificidade da tecnologia de imagem (CROFT et al, 2002; SATHEKGE et al, 2010; DEPPEN et al, 2011; LI et al, 2011). Desse modo, optou-se por utilizar dados dos trabalhos de Deppen (2011) e Li (2011) e da metanálise de Deppen e colaboradores (2014a), que estimaram os valores de sensibilidade e especificidade da PET-TC em áreas de elevada endemicidade para infecções pulmonares granulomatosas, mais prováveis de se reproduzirem em nossa situação epidemiológica, com altas taxas de incidência de tuberculose.

A tabela 1 a seguir apresenta uma síntese dos parâmetros clínicos e de acurácia dos testes utilizados no caso de referência e nas análises de sensibilidade.

Tabela 1 — Parâmetros clínicos e de acurácia dos testes diagnósticos para a análise de custo-efetividade

Variável	Caso de referencia	Faixa	Referências
Parâmetros de acurácia dos testes diagnósticos			
Sensibilidade PAAF	0,861	0,813-0,920	Lacasse,1999; Schreiber e McCrory, 2003; Yao, 2012; Winokur, 2013
Sensibilidade biópsia cirúrgica de confirmação	1,00	-	Mack, 1993; Wicky, 1994; Jimenez, 2001; Lejeune, 2005
Sensibilidade PET-TC	0,967	0,886-0,995	Li, 2011; Deppen, 2014a
Especificidade PAAF	0,920	0,754-1,000	Schreiber e McCrory, 2003; Yao, 2012; Winokur, 2013
Especificidade biópsia cirúrgica de confirmação	1,00	-	Mack,1993; Wicky, 1994; Jimenez, 2001; Lejeune, 2005
Especificidade PET-TC	0,785	0,667-0,882	Li, 2011; Deppen, 2014a
Probabilidade de resultado indeterminado de PAAF no NPS de origem maligna	0,16	0,1-0,205	Gould, 2003; Chojniak, 2006; Laspas, 2008; Beslic, 2012; Gould, 2013; Capalbo, 2014; Deppen,2014b; Guimaraes, 2014a; Coley, 2015
Probabilidade de resultado indeterminado de PAAF no NPS de origem benigna	0,30	0,23-0,53	Gould, 2003
Parâmetros clínicos			
Prevalência de NPS de origem maligna	0,5	0,3-0,65	Pressuposto
Tempo de observação (anos)	2	-	Yankelevitz, 1997; Ost, 2003; Gould, 2013; Patel, 2013b
Probabilidade de crescimento de NPS benigno detectado na TC de seguimento	0,1	-	Gambhir, 1998; Deppen, 2014b
Crescimento na 1ª TC	0,08	-	
Crescimento na 2ª TC	0,02	-	
Crescimento na 3ª TC	0,00	-	
Probabilidade de crescimento do NPS maligno	1,0	-	Cummings, 1986; Gould, 2003
Taxa de crescimento cumulativo até 6 meses (1ª TC)	0,8	-	
Taxa de crescimento cumulativo até 12 meses (2ª TC)	0,1	-	
Taxa de crescimento cumulativo até 24 meses (3ª TC)	0,1	-	
Proporção de lobectomias realizadas por toracotomia aberta	1,0	0,8-1,0	Pressuposto; Paul, 2010; Paul, 2013; Kent, 2014
Taxa de conversão de CTVA para toracotomia aberta	0,081	0-0,157	Kirby, 1995; Sugi, 2000; Jimenez, 2001; Yan, 2009; Loscertales, 2010; Cao, 2013

(Continua)

(continuação)

Variável	Caso de referencia	Faixa	Referências
Probabilidade morte por PAAF	0,001	0-0,0015	Gambhir, 1998; Richardson, 2002; Gould, 2003; Tomiyama, 2006; National Lung Screening Trial Research Team, 2011; NICE, 2011
Probabilidade morte por ressecção em cunha (realizada por toracotomia aberta)	0,001	0-0,002	Landreneau, 1992; Mack, 1993; Bernard, 1996; Landreneau, 1997; Sugi, 1998; Loscertales, 2002; Gould, 2003; The National Lung Screening Trial Research Team, 2011, Callister, 2015
Probabilidade morte por Lobectomia (realizada por toracotomia aberta)	0,025	0,007-0,036	Allen, 2006; Yan, 2009; Crinó, 2010; Gopaldas, 2010; Paul, 2010; Scott, 2010; NICE, 2011; Cao, 2012; Park, 2011; Cao, 2013; Paul, 2014, Callister, 2015
Probabilidade morte por lobectomia (realizada por CTVA)	0,014	0,004-0,034	McKenna, 2006; Yan, 2009; Gopaldas, 2010; Paul, 2010; Scott, 2010; Cao, 2012; Park, 2011; Cao, 2013; Paul, 2014
Probabilidade pneumotórax por PAAF	0,205	0,03-0,279	Lacasse, 1999; Richardson, 2002; Manhire, 2003; Choi, 2004; Waihidi, 2007; Priola, 2010; Wu, 2011; Wierner, 2011; Beslic, 2012; Ost e Gould, 2012; Guimaraes, 2014a
Probabilidade de pneumotórax por PAAF necessitando de drenagem torácica	0,05	0,016-0,15	Manhire, 2003; Choi, 2004; Waihidi, 2007; Laspas, 2008; Priola, 2010; Wierner, 2011; Wu, 2011; Ost e Gould, 2012; Guimares, 2014; Takeshita, 2015, Callister, 2015
Probabilidade complicações na ressecção em cunha do NPS benigno	0,03	0,01-0,10	Landreneau, 1992; Mack, 1993; Bernard, 1996; Landreneau, 1997; Sugi, 1998; Loscertales, 2002; Gould, 2003, Callister, 2015
Probabilidade complicações na lobectomia (realizada por toracotomia aberta)	0,40	0,16-0,46	Sugi, 2000; Whitson, 2008; Gopaldas, 2010; Paul, 2010; Cao, 2012; Park, 2011; Paul, 2013; Cai, 2013; Chen, 2013, Callister, 2015
Probabilidade complicações na lobectomia (realizada por CTVA)	0,26	0,12-0,41	Sugi, 2000; McKenna, 2006; Whitson, 2008; Gopaldas, 2010; Paul, 2010; Cao, 2012; Park, 2011; Paul, 2013; Cai, 2013; Chen, 2013, Callister, 2015
Expectativa de vida (anos)			
Normal (homem, 60 anos)	20,1	18,1-22,1	IBGE, 2015
Sobrevida mediana T1N0M0	8,3	3,0-9,9	Abreu, 2004; Mora, 2004, Lejeune, 2005; Yang, 2003; Cao, 2013; Araujo, 2014

Legenda: BC — Biópsia de congelação; CTVA — Cirurgia torácica vídeo assistida; m — meses; PAAF— Punção aspirativa com agulha fina; PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons de corpo inteiro conjugada à Tomografia computadorizada; TC —Tomografia computadorizada de tórax; TE — Toracotomia exploratória aberta.

Observação: a – PAAF guiada por TC; b – Independente se a biópsia cirúrgica é realizada por toracotomia aberta ou por CTVA; c – Proporção de lobectomias e ressecções em cunha realizadas por toractomia aberta será a mesma; d – probabilidade de mortalidade e de complicações considerada igual, independente da ressecção em cunha ser realizada por toracotomia aberta ou por VATS.

Fonte: A autora, 2016.

4.2.9 Custos

O estudo utilizou a perspectiva do sistema público de saúde, com a análise tendo o SUS como o financiador do sistema. Devido à perspectiva escolhida, não foram considerados custos diretos e indiretos para os pacientes e acompanhantes, bem como aqueles relacionados com perdas de produtividade.

Foram incluídos todos os custos médicos diretos relacionados com a caracterização do NPS e ao seu posterior manuseio.

Todos os indivíduos da coorte fizeram TC previamente à entrada na árvore de decisão, dado que este exame é condição, inclusive, para a classificação da população em termos de risco. Como este custo se aplica às duas estratégias de comparação em toda a coorte e de forma igual, o valor dessa TC prévia inicial não foi agregado ao modelo.

Os custos diretos das estratégias englobaram os custos do diagnóstico diferencial do NPS e incluíram os custos dos procedimentos diagnósticos, dos procedimentos cirúrgicos e do manuseio das complicações relacionadas aos procedimentos utilizados. Foram incluídos ainda os custos envolvidos com o seguimento pós-tratamento cirúrgico, no caso dos pacientes diagnosticados com NPS maligno. Pacientes com NPS benignos não tiveram custo de seguimento pós-cirurgia agregados, já que estes custos se mostram extremamente variáveis para as diferentes etiologias não malignas possíveis dispostas no quadro 2, não sendo possível a estimativa de um custo médio para essa situação.

A PET-TC foi incorporada recentemente às tabelas de pagamento de procedimentos do SUS (BRASIL, 2014a) e com uso restrito a apenas três indicações, que não inclui o NPS. Para fins dessa tese, o valor atribuído ao procedimento foi aquele já presente no SIGTAP para as indicações cobertas pelo sistema público (código 02.06.01.009-5), qual seja R\$ 2.107,22.

Casos com resultado diagnóstico de PAAF negativa e aqueles com PET-TC negativa, foram seguidos com TC seriadas. Considerando o modelo, foram incorporados os custos da realização de até três exames tomográficos de tórax, no espaço de 24 meses.

O custo do diagnóstico da PAAF correspondeu à soma de valores correspondentes a: (a) custos referentes às consultas para definição de risco cirúrgico

e exames realizados como preparação pré-operatória⁵⁹; (b) custos do procedimento de biópsia percutânea (código 02.01.01.054-2), acrescido do valor da TC de tórax (código 02.06.02.003-1) que guia o exame; (c) custos do exame histopatológico por amostra coletada (código 02.03.02.003-0), sendo considerada no caso base a coleta de três amostras; (d) custos dos exames complementares para identificar possível etiologia benigna do NPS: cultura para identificação de bactérias (código 02.02.08.008-0) + antibiograma (código 02.02.08.002-1), baciloscopia direta diagnóstica para BAAR tuberculose (código 02.02.08.011-0), cultura para BAAR (código 02.02.08.011-0) e cultura para identificação de fungos (código 02.02.08.013-7); e (e) custos de duas de radiografias de tórax de controle pós-procedimento.

Casos com complicações da biópsia transpulmonar tiveram adicionados os custos da drenagem torácica, nos casos de pneumotórax que vieram a necessitar deste procedimento (código 04.12.04.016-6), e de mais uma radiografia de tórax adicional. Nos casos de pneumotórax que evoluíram para o óbito, foi ainda agregado o custo de uma diária de internação em UTI (código 08.02.01.010-5).

Para as cirurgias diagnósticas confirmatórias, existem valores de pagamento diferentes no SUS para a toracotomia exploradora (04.12.04.017-4) e para a videotoracoscopia (Cirurgia Torácica Videoassistida, código 02.09.04.005-0), utilizada em uma das simulações feitas nas análises de sensibilidade. Em ambos os casos, foram agregados os custos das consultas médicas e dos exames inerentes à elaboração do risco pré-cirúrgico para os pacientes⁶⁰, bem como da prova de função respiratória para avaliação da capacidade pulmonar, em observância aos protocolos de prática internacional referentes a este tipo de procedimento.

Os procedimentos cirúrgicos “curativos” levaram em consideração os valores correspondentes à lobectomia pulmonar radical em oncologia (código 04.16.11.001-0) para os NPS de etiologia maligna, e da ressecção em cunha (código 04.12.05.010-

⁵⁹ Os custos incluíram os valores correspondentes a duas consultas médicas em atenção especializada e os exames pesquisa de fator Rh e ABO; hemograma completo + VHS, coagulograma (tempo de coagulação; tempo de sangramento; tempo de trombina; tempo de tromboplastina parcial ativada-TTP ativada, tempo e atividade da protrombina-TAP) com plaquetometria, eletrocardiograma (ECG) de repouso.

⁶⁰ No caso, foram considerados os seguintes exames: hemograma completo + velocidade de hemossedimentação; glicemia sérica; ureia e creatinina séricas; dosagens sérica de sódio, potássio e cálcio; provas de função hepática [dosagem de lactato desidrogenase (LDH), transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, proteínas total e frações]; urinálise simples, parasitológico de fezes, e ECG de esforço.

2), no caso dos NPS de origem benigna. Aos custos da lobectomia, foram agregados valores correspondentes a: (1) exame anatomopatológico da peça cirúrgica e imunohistoquímica; (2) exame histopatológico dos linfonodos mediastinais (considerando quatro espécimes), e (3) três diárias em UTI, sendo os quantitativos destes dois últimos variados na análise de sensibilidade.

Os casos malignos tiveram incluídos os custos do seguimento pós-tratamento cirúrgico, conforme descrito na conduta clínica adotada pelo modelo. Custos de outros tratamentos específicos para doença benigna não foram incluídos.

Os valores dos procedimentos diagnósticos e cirúrgicos foram retirados da tabela de pagamento de procedimentos do SUS, e obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)⁶¹, considerando o mês de dezembro de 2015⁶².

Custos e resultados foram descontados, seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014f) em 5% ao ano, dado o horizonte temporal de análise superior a um ano. Essa taxa será variada de 0% a 10% na análise de sensibilidade, para se determinar em que extensão essa taxa inicial influencia os resultados do estudo.

Os custos estão expressos em valores em reais (R\$), referentes ao ano de 2015, e encontram-se detalhados na tabela 2.

⁶¹O acesso às tabelas do SIGTAP foi obtido no endereço <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada>.

⁶² Cabe destacar que todos os valores dispostos na tabela SIGTAP foram reexaminados novamente em abril de 2016, sem que fosse encontrado qualquer alteração referente aos valores de dezembro de 2015.

Tabela 2 — Parâmetros de custos utilizados na análise de custo-efetividade (em R\$ de dezembro de 2015)

Variável	Valor de Base (R\$)	Faixa (R\$)	Referência
Diagnóstico			
FDG-PET-TC	2.107,22	—	SIGTAP/Datasus
TC de tórax	136,41	—	SIGTAP/Datasus
TC de abdome	138,63	—	SIGTAP/Datasus
PAAF guiado por TC ¹	233,41	—	SIGTAP/Datasus
Raio X de tórax (controle pós-biópsia)	19,00	9,50-38,00	SIGTAP/Datasus
Histopatológico PAAF (por amostra)	72,00	48,00-96,00	SIGTAP/Datasus; opinião de especialistas; Chojniak, 2011
Histopatológico cirúrgico (por amostra)	24,00	24,00-48,00	SIGTAP/Datasus; opinião de especialistas
Imunohistoquímica	92,00	0,00-184,00	SIGTAP/Datasus; opinião de especialistas
Toracotomia aberta	989,08	—	SIGTAP/Datasus
CTVA	791,11	—	SIGTAP/Datasus
Exames pré-operatórios para biópsia transpulmonar ²	57,00	44,27-70,20	SIGTAP/Datasus
Exames pré-operatórios cirurgia diagnóstica confirmatória ²	79,01	64,10-84,88	SIGTAP/Datasus
Exame anatomopatológico dos linfonodos ganglionares	96,00	48,00-144,00	SIGTAP/Datasus
Exames complementares para investigar etiologia benigna do NPS	32,97	0,00-65,94	SIGTAP/Datasus; opinião de especialistas
Ressecção cirúrgica terapêutica			
Custo lobectomia pulmonar em oncologia	3.282,83	—	SIGTAP/Datasus
Custo ressecção cunha	1.260,27	—	SIGTAP/Datasus
Complicações			
Custo procedimentos drenagem torácica	1.091,91	1.072,91-1.101,41	SIGTAP/Datasus; Carrazai, 2006; opinião de especialistas
Custo diária de internação UTI	139,00	0,00-417,00	SIGTAP/Datasus
Seguimento			
Custo do seguimento pós-cirurgia dos pacientes com NPS malignos	1.420,32	855,60-2.086,54	SIGTAP/Datasus; Okada, 2003; ICESP, 2010; BRASIL, 2014e; Higuchi, 2014; opinião de especialistas

Legenda: CTVA — Cirurgia torácica vídeo assistida; PAAF — Punção aspirativa com agulha fina; FDG-PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons de corpo inteiro conjugada à Tomografia computadorizada com radioisótopo F¹⁸-fluoro-2-desoxi-D-glicose; SIGTAP — Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM; TC — Tomografia computadorizada de tórax; UTI — Unidade de terapia intensiva

Nota: 1- Inclui custo da TC que guia o procedimento; 2- Inclui custos de duas consultas médicas em atenção especializada

Fonte: A autora, 2016.

4.2.10 Razão de custo-efetividade incremental

A eficiência comparativa das estratégias alternativas foi medida pela relação incremental de custo-efetividade, utilizando-se como estratégia de base o manuseio convencional baseado no diagnóstico invasivo por biópsia, que é o atualmente disponível no SUS, conforme a fórmula abaixo disposta.

$$CEI = \frac{\text{Diferenças nos custos entre as alternativas A1 e A2}}{\text{Diferenças nos efeitos entre alterantivas A1 e A2}}$$

A estratégia mais custo-efetiva foi considerada como aquela com menor RCEI, ou seja, com menor custo por ano de vida ganho.

4.2.11 Análises de Sensibilidade

Como em todas as avaliações econômicas baseada em decisão analítica, áreas de incerteza rondam os algoritmos desenvolvidos para a caracterização do NPS bem como os valores dos parâmetros utilizados para alimentar a árvore de decisão desenvolvida.

Análises de sensibilidade determinística uni e bivariadas foram realizadas com mudança nos valores de prevalência de malignidade do NPS, nos dados clínicos, de acurácia e nos custos, presentes nas tabelas de parâmetros construídas ao longo do estudo, a fim de testar a robustez do resultado final obtido.

Para as análises de sensibilidade determinísticas, foi construído diagrama de Tornado, que permite comparar a importância relativa dos parâmetros e identificar as variáveis que mais contribuem para variabilidade no resultado.

Adicionalmente, foram exploradas, em análises de sensibilidade específicas, o impacto nos resultados de diferentes taxas de desconto aplicadas nos custos e resultados, e a realização de 20% do acesso à biópsia confirmatória e aos tratamentos cirúrgicos realizados mediante cirurgia vídeo-assistida.

As análises bivariadas exploraram a variação simultânea de parâmetros identificados como de maior impacto individual nas razões de custo-efetividade incremental.

Por fim, análise de sensibilidade probabilística foi realizada através de 1.000 simulações pelo método de Monte Carlo, empregando distribuição para as variáveis do modelo de decisão selecionadas conforme a natureza dos dados. Distribuição gama foi utilizada para os parâmetros de custo, distribuição beta foi aplicada às variáveis que representam probabilidades binomiais, e a normal para a medida de expectativa de vida.

4.2.12 Aspectos Éticos

O estudo de avaliação econômica realizado baseou-se em modelagem e foi elaborado com base em dados secundários, sem utilização de dados nominais relacionado a seres humanos, dispensando-se dessa forma a apreciação prévia por Comitê de Ética (BRASIL, 1996).

5 RESULTADOS

5.1 Caso de Referência

5.1.1 Modelo contemplando cirurgias confirmatória e terapêutica realizada à partir de acesso aberto, com custos e benefícios descontados em 5% ao ano

Para a análise da eficiência comparativa das alternativas diagnósticas utilizou-se, como estratégia de base, o manuseio convencional baseado no diagnóstico invasivo por biópsia (PAAF), que é o atualmente disponível no SUS, comparando com a estratégia que inclui a PET-TC nesse algoritmo.

Considerando valores com desconto de 5%, o diagnóstico do NPS com a utilização da alternativa convencional baseada em PAAF inicial apresentou menor custo (R\$ 37.976.000,00), com efetividade muito similar à da alternativa PET-TC (Tabela 3).

Tabela 3 — Custos e efetividade das estratégias diagnósticas para o Nódulo Pulmonar Solitário indeterminado de risco intermediário de malignidade, 10.000 indivíduos

Estratégia Diagnóstica	Custos (R\$)	Efetividade (AVG)
Convencional	37.976.000,00	100.619,80
PET-TC + convencional	54.129.000,00	100.629,90

Legenda: AVG — Anos de vida ganhos; PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons conjugada a Tomografia computadorizada,

Fonte: A autora, 2016.

Foi calculada a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como o valor do custo adicional do diagnóstico do NPS relacionado à adição da PET-TC (qual seja, diferença entre os custos associados entre as duas estratégias sob exame) dividido pelo benefício adicional em saúde, medido pelos anos de vida ganhos, ambos descontados em 5% ao ano.

A PET-TC mostrou-se muito mais custosa, com custo adicional de R\$16.153.000,00, ainda um pouco mais efetiva que a estratégia convencional

baseada na PAAF, com um diferencial de 10,1 anos de vida ganhos, resultando em um valor de razão de custo efetividade incremental descontado de R\$ 1.596.306,93/ano de vida ganho (Tabela 4).

Tabela 4 — Custo-efetividade das estratégias diagnósticas para o Nódulo Pulmonar Solitário indeterminado de risco intermediário de malignidade

Estratégia Diagnóstica	Custos (R\$)	Δ custo (R\$)	Efetividade (AVG)	Δ Efetividade (AVG)	RCEI (R\$/AVG)
Convencional	37.976.000,00	—	100.619,80	—	—
PET-TC + convencional	54.129.000,00	16.153.000,00	100.629,90	10,1	1.599.306,93

Legenda: AVG — Anos de vida ganhos; PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons conjugada a Tomografia computadorizada; RCEI — Razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: A autora, 2016.

5.2 Análises de Sensibilidade

5.2.1 Taxa de desconto

O desconto é uma função matemática que traduz o fato das pessoas terem uma taxa positiva de preferência no tempo, preferindo consequências desejáveis, como resultados em saúde, de forma precoce, e as consequências indesejáveis, como os custos, no futuro (SEVERENS, 2004).

A literatura sinaliza que não há unanimidade sobre as taxas de desconto a serem aplicadas nos estudos de avaliação econômica na saúde (GRAVELLE, 2001; BEUTELS, 2004; BOS, 2005; CLEEMPUT, 2008), mas usualmente recomenda que descontos iguais sejam aplicados a custos e resultados em saúde, independente desses efeitos serem expressos em anos de vida ganhos ou anos de vida ajustados por qualidade. Um ponto adicional de discussão refere-se ao desconto a ser aplicado aos resultados em saúde, com alguns autores argumentando que a taxa a ser aplicada aos efeitos em saúde futuros deva ser menor do que para os custos futuros (BROUWER, 2005; CAIRNS, 2006).

As Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde publicadas pelo Ministério da Saúde recomendam a aplicação de taxa de

desconto de 5% ao ano aos custos e resultados em saúde, com variação de 0% a 10% nessas taxas na análise de sensibilidade, para se determinar em que extensão essa seleção arbitrária afetou a conclusão do estudo. Refere ainda a importância da realização de análise de sensibilidade que incidam sobre o desconto dos benefícios em saúde, para os quais se podem testar taxas inferiores às dos custos, incluindo-se o não desconto (BRASIL, 2014f)

No presente estudo, além da faixa de variação recomendada pelas autoridades nacionais, foi feita uma série de simulações com taxas de desconto diferenciadas (tabela 5).

Tabela 5 — Custo-efetividade das estratégias diagnósticas para o Nódulo Pulmonar Solitário indeterminado de risco intermediário de malignidade, considerando variadas taxas de desconto aplicadas aos custos e resultados em saúde

Estratégia Diagnóstica	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental (AVG)	RCEI (R\$/AVG)
Análise com desconto no custo e no resultado em saúde (5%)					
Convencional	37.976.000,00	—	100.619,80	—	—
PET-TC + convencional	54.129.000,00	16.153.000,00	100.629,90	10,1	1.599.306,93
Análise sem desconto no custo e no resultado em saúde					
Convencional	39.814.100,00	—	141.582	—	—
PET-TC + convencional	55.977.500,00	16.163.400,00	141.596	14,2	1.138.267,61
Análise com desconto no custo e no resultado em saúde (10%)					
Convencional	36.829.900,00	—	72.654	—	—
PET-TC + convencional	52.973.400,00	16.143.500,00	72.661	7,3	2.211.438,36
Análise com desconto no custo (5%) e no resultado em saúde (0%)					
Convencional	37.976.000,00	—	141.582	—	—
PET-TC + convencional	54.129.000,00	16.153.000,00	141.596	14,2	1.137.535,21
Análise com desconto no custo (5%) e no resultado em saúde (3%)					
Convencional	37.976.000,00	—	115.119	—	—
PET-TC + convencional	54.129.000,00	16.153.000,00	115.130	11,58	1.394.905,01

Legenda: AVG — Anos de vida ganhos; PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons conjugada a Tomografia computadorizada; RCEI — Razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: A autora, 2016.

A influência da taxa de desconto nos custos mostra-se de pequena monta, porque a grande maioria dos custos associados às duas estratégias examinadas no modelo ocorrem predominantemente no primeiro ano de aplicação dos testes diagnósticos. Entretanto, os resultados mostrados deixam claro o significativo impacto que o desconto produz nos resultados em saúde e, conseqüentemente, no custo por

ano de vida salvo. Sem a utilização de desconto nos custos e resultados, a RCEI situou-se em valores de R\$ 1.138.267,61. Da mesma forma, ocorreu redução também significativa na RCEI com a aplicação do desconto tão somente aos custos: R\$ 1.137.535,21. A aplicação de taxa de desconto menor aos resultados (de 3%), mantendo-se 5% ao ano para os custos, resultou em um valor intermediário da RCEI (R\$ 1.394.905,01). Cabe ser destacado que, a despeito das variações mostradas, o custo por ano de vida salvo com a incorporação da PET-TC ao algoritmo diagnóstico situa-se sempre em valores muito elevados, de mais de um milhão de reais.

5.2.2 Análise de sensibilidade considerando 20% das cirurgias confirmatória e terapêutica realizadas a partir de acesso videotoracoscópico, com custos e resultados em saúde descontados em 5%

Na atualidade, a grande maioria das cirurgias confirmatórias e terapêuticas realizadas no SUS utilizam preferencialmente o acesso por toracotomia aberta, razão pelo qual esse foi o cenário modelado no caso de referência. Entretanto, com o objetivo de contemplar uma ampliação futura no uso do acesso videotoracoscópico para realização de diagnóstico cirúrgico confirmatório do NPS, o modelo foi também simulado considerando uma proporção de procedimentos executados por CTVA de 20% e de procedimentos com acesso por toracotomia aberta de 80%. Os resultados descontados a taxa anual de 5% são ainda mais desfavoráveis à PET-TC, com RCEI de R\$ 1.946.024,10 (tabela 6).

Tabela 6 — Custo-efetividade das estratégias diagnósticas para o NPS indeterminado, de risco intermediário de malignidade, considerando uso de acesso cirúrgico por CTVA em 20% dos casos

Estratégia Diagnóstica	Custos (R\$)	Δ custo (R\$)	Efetividade (AVG)	Δ Efetividade (AVG)	RCEI (R\$/AVG)
Convencional	37.800.200,00	—	100.652,50	—	—
PET-TC + convencional	53.952.200,00	16.152.000,00	100.660,80	8,3	1.946.024,10

Legenda: AVG — Anos de vida ganhos; PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons conjugada a Tomografia computadorizada; RCEI — Razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: A autora, 2016.

Os custos de ambas as estratégias diagnósticas sob exame resultaram menores, em função dos valores de custo dos procedimentos conduzidos por CTVA nas tabelas do SUS serem inferiores aos do procedimento aberto. Os anos de vida ganhos aumentaram em ambas as estratégias, em relação ao caso de referência, porque os procedimentos diagnósticos e terapêuticos conduzidos por CTVA possuem taxas de complicação e de morte menores do que a toracotomia aberta. Entretanto, as efetividades das estratégias se aproximaram, porque a PET-TC tem menor especificidade do que a PAAF, resultando em maior número de pacientes com resultados falso-positivos, que em decorrência procedem depois para cirurgias confirmatória e terapêutica.

5.2.3 Análises de Sensibilidade Determinística

Como todas as avaliações econômicas possuem variados graus de incerteza em relação aos parâmetros utilizados para a construção da árvore de decisão, foram adicionalmente realizadas outras análises de sensibilidade, a fim de verificar a robustez dos resultados obtidos, com a variação de valores das estimativas.

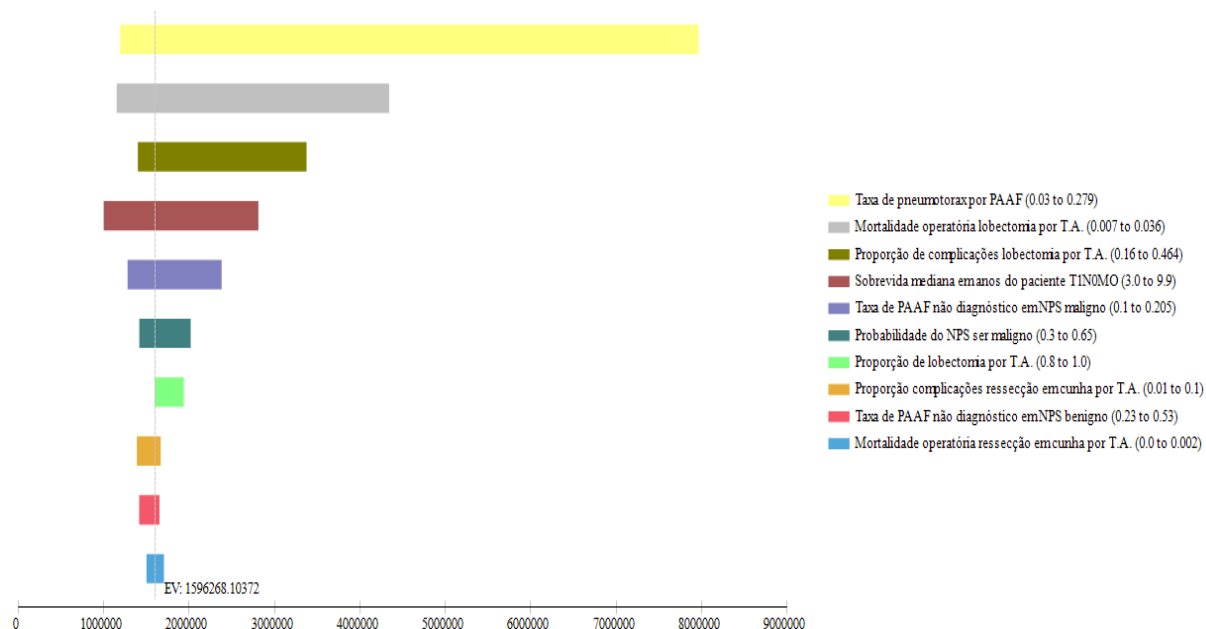
Análises de sensibilidade univariadas e bivariadas foram realizadas de forma determinística, a partir dos valores mínimos e máximos dos principais parâmetros clínicos, de acurácia das tecnologias investigadas e de custo dispostos nas tabelas 1 e 2 de parâmetros apresentadas na seção de métodos.

5.2.3.1 Análises de Sensibilidade Univariada

Foi elaborado um Diagrama de Tornado, que facilita a visão gráfica dos fatores com maior impacto potencial na RCEI. Este tipo de diagrama permite comparar a importância relativa dos parâmetros, trazendo as dez variáveis que mais contribuem para variabilidade no resultado e possibilitando que os decisores se concentrem nos elementos de maior impacto. Cada variável incerta foi modelada como um valor que flutuava dentro dos limites estabelecidos nas tabelas citadas, enquanto todas as demais eram mantidas em seus valores de base. As variáveis com maior efeito no custo por anos de vida ganho são representadas por barras de maior tamanho.

A probabilidade de ocorrência de pneumotórax associado à PAAF, de morte e complicações devido a lobectomia por toracotomia aberta, e a mediana de sobrevida dos indivíduos com NPS maligno foram as variáveis com maior impacto sobre o RCEI (gráfico 1). Como pode ser evidenciado no diagrama, nenhum parâmetro de custo produziu mudanças significativas no custo por ano de vida salvo com a adição da PET-TC, o que em parte se explica pela perspectiva adotada no estudo — qual seja, o SUS como financiador — incluir pouca possibilidade de variação no valor de pagamento dos procedimentos, independente da esfera ou local de prestação do serviço.

Gráfico 1— Diagrama de tornado representando as variáveis com maior impacto no custo por ano de vida ganho com a adição da PET-TC à estratégia diagnóstica para o NPS indeterminado, de risco intermediário de malignidade



Legenda: EV — Valor esperado (do inglês *Expected value*); NPS— Nódulo Pulmonar Solitário; PAAF— Punção aspirativa com agulha fina; T.A. — Toracotomia aberta.

Fonte: A autora, 2016.

Como pode ser visto na tabela 7 disposta adiante, a variável que produziu a maior redução no custo por ano de vida salvo com a adição da PET-TC ao algoritmo diagnóstico do NPS foi o aumento na probabilidade de sobrevida dos pacientes com NPS maligno submetidos a tratamento cirúrgico curativo, que resultou em valor de RCEI próximo de R\$1.000.000,00. As probabilidades de morte devido a lobectomia por toracotomia aberta e de pneumotórax após PAAF, a taxa de resultado indeterminado (não diagnóstico) da PAAF nos NPS de origem maligna, as taxas de complicações cirúrgicas da ressecção em cunha para NPS benigno e de lobectomia por toracotomia aberta, também impactaram no estudo produzindo valores de RCEI inferiores a R\$1.400.000,00. Ressalta-se, contudo, que os custos por ano de vida salvo pela adição da PET-TC no algoritmo diagnóstico, em todas as situações acima mencionadas, ficaram ainda muito elevados.

Tabela 7 — Análise de sensibilidade determinística univariada das variáveis que mais contribuem para a variabilidade no resultado da razão de custo-efetividade da adição da PET-TC à estratégia convencional ao diagnóstico do NPS

Variáveis	Valor Caso de referencia	Limite inferior		Limite superior	
		Valor	RCEI	Valor	RCEI
Sobrevida paciente com NPS maligno T1N0M0 (anos)	8,3	3,0	2.810.969,29	9,9	999.844,11
Probabilidade de morte por lobectomia (realizada por TA)	2,5%	0,7%	4.342.856,65	3,6%	1.151.301,54
Probabilidade de pneumotorax após PAAF	20,5%	3%	7.967.281,33	27,9%	1.191.858,68
Probabilidade resultado indeterminado de PAAF no NPS de origem maligna	16,0%	10,0%	2.380.320,14	20,5%	1.280.049,71
Probabilidade complicações na Res. em cunha do NPS benigno	3,0%	1,0%	1.667.660,01	10%	1.388.048,39
Probabilidade complicações na lobectomia (realizada por TA)	40,0%	16%	3.375.002,24	46,4%	1.399.569,87
Probabilidade de resultado indeterminado de PAAF no NPS de origem benigna	30,0%	23%	1.653.126,41	53%	1.416.146,02
Prevalência de NPS de origem maligna	50,0%	30%	2.017.901,71	65%	1.416.853,39
Probabilidade de morte por ressecção em cunha (realizada por TA)	0,1%	0%	1.705.126,68	0,2%	1.500.474,83
Proporção Lobectomia (realizada por TA)	100,0%	80,0%	1.946.024,10	100,0%	1.599.306,93
Taxa de desconto	5%	0%	1.136.267,61	10%	2.211.438,36

Legenda: NPS — Nódulo Pulmonar Solitário; PAAF — Punção aspirativa com agulha fina; PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons conjugada a Tomografia computadorizada; RCEI — Razão de custo-efetividade incremental; Res. — Ressecção em cunha; TA — Toracotomia aberta.

Fonte: A autora, 2016.

Dado o desfecho escolhido (anos de vida ganhos), aumentos na mediana de sobrevida (de 8,3 para 9,9 anos) tendem a elevar a efetividade das duas estratégias, com melhores resultados para a PET-TC.

Quando as chances de pneumotórax pós-punção transpulmonar por PAAF se elevam, a adição da PET no algoritmo diagnóstico evita algumas punções (e suas complicações) nos casos de NPS benignos. Este procedimento de punção no SUS

pode ser feito tanto ambulatorialmente como com o paciente internado e suas taxas de complicações é fortemente influenciada pela experiência do profissional radiologista ou do especialista em imagem que o executa, além de situações ligadas ao tipo e número de biópsias e a idade e condições clínicas de base dos pacientes, dentre outros fatores. Como resultado, esta taxa apresenta resultados muito variados na literatura, mas a faixa utilizada na análise de sensibilidade foi ampla e incluiu a pouca informação disponível encontrada na literatura nacional (PRIOLA, 2010; SILVA, 2012; GUIMARAES, 2014a).

Em termos de seu sucesso técnico, os resultados do exame citopatológico obtido pela PAAF podem ser classificados como diagnósticos, quando permitem especificar uma etiologia maligna ou benigna, ou não diagnóstico/indeterminado, sendo esta última situação associada a presença de material insuficiente, amostra ausente de células ou fortemente hemático (CAPALBO et al, 2014). A proporção de resultados indeterminados na PAAF varia de acordo com o número de biópsias realizadas, com a experiência do citopatologista e do radiologista que realizou o procedimento, com o tamanho do NPS e sua localização e, também, de acordo com sua etiologia do NPS (KLEIN et al, 1996; LI et al, 1996; TSUKADA et al, 2000; OTTO et al, 2015). Estudos demonstram níveis mais baixos de indeterminados quando se considera apenas a necessidade de documentação da doença maligna, dispensando exigências de um diagnóstico específico para tomada de decisão e conduta posterior, enquanto a ausência de células cancerosas no aspirado não é prova suficiente de que a lesão é benigna, requerendo obtenção de mais material que para as lesões malignas (KHOURI et al, 1995; GUIMARÃES et al, 2011). Um aumento na taxa de resultados indeterminados em NPS eleva a proporção de pacientes submetidos a procedimentos diagnósticos e suas possíveis complicações, melhorando a eficiência da PET-TC.

Por outro lado, as taxas de complicações e de morte relacionadas à lobectomia guardam relação direta com a sobrevida e podem ser reduzidas pela maior acurácia da PET evitando procedimentos invasivos desnecessários.

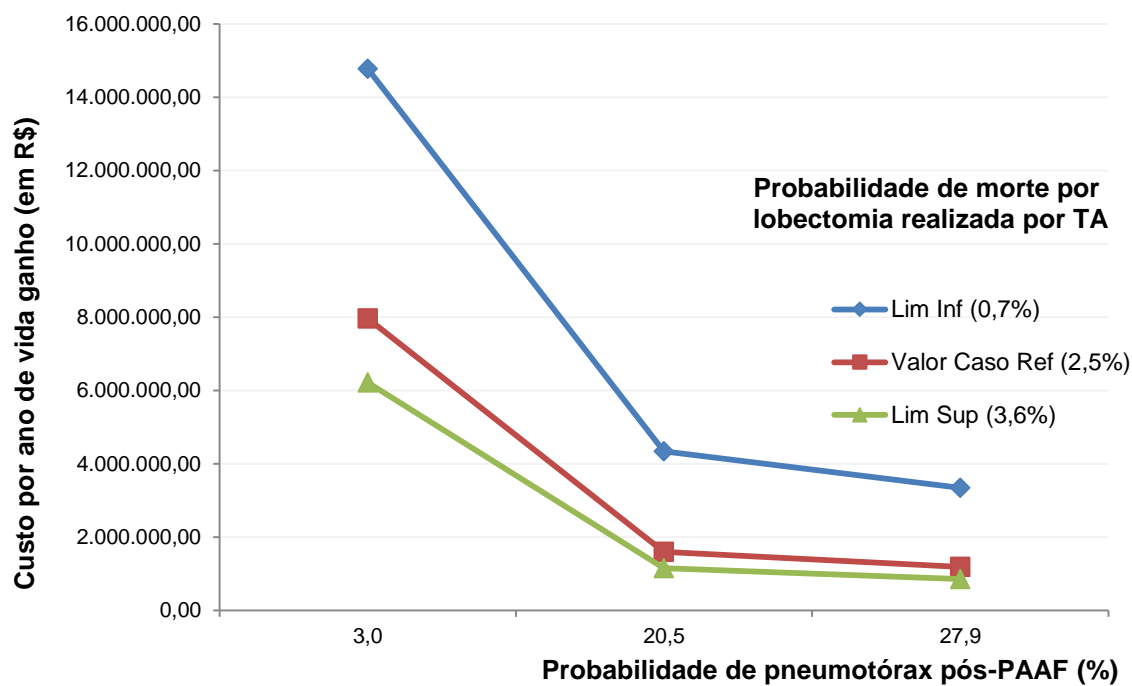
Em contrapartida, diminuição nas probabilidades de pneumotórax por PAAF, de morte e de complicações devido a lobectomia aberta e menor sobrevida dos casos malignos diagnosticados e tratados cirurgicamente resultaram em valores por ano de vida salvo pela adição da PET-TC muito elevados e superiores a R\$ 2.800.000,00.

5.2.3.2 Análises de Sensibilidade Bivariada

Tendo em vista o impacto na RCEI identificado nas análises de sensibilidade univariadas acima, foram empreendidas também análises de sensibilidade determinística bivariada, para testar se a mudança simultânea em duas variáveis afetaria o resultado de custo-efetividade do estudo.

A situação que mostrou resultados de RCEI mais favoráveis à adição da PET-TC ao algoritmo diagnóstico do NPS indeterminado de probabilidade intermediária de malignidade envolveu a variação simultânea para os limites superiores da faixa de variação das probabilidades de pneumotórax após PAAF e de morte por lobectomia: R\$ 855.515,23 (gráfico 2).

Gráfico 2 — Análise de sensibilidade bivariada, avaliando o impacto na RCEI (ordenadas) das diferentes probabilidades de pneumotórax após PAAF (abscissas) e das variações na probabilidade de morte por lobectomia realizada por toracotomia aberta (linhas)

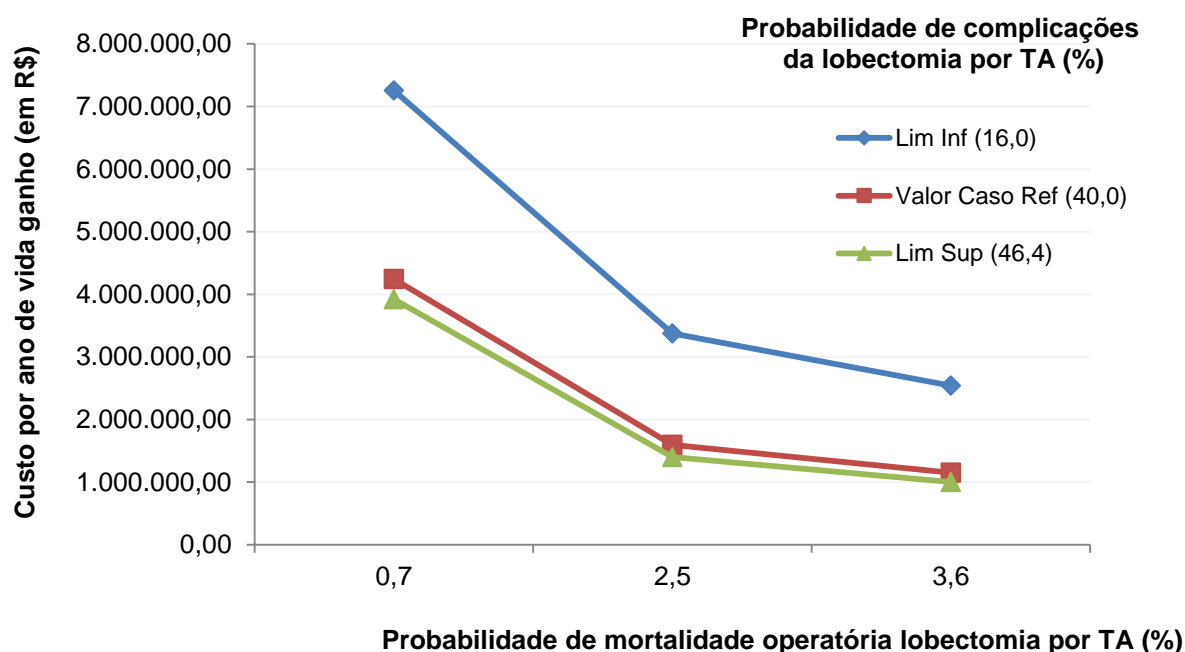


Legenda: Caso Ref — Caso de referência; Lim Inf — Limite inferior da faixa de variação; Lim Sup — Limite superior da faixa de variação; PAAF — punção de aspiração com agulha fina; TA — toracotomia aberta;

Fonte: A autora, 2016.

Análise envolvendo simultaneamente mudanças para os limites superiores da faixa na mortalidade operatória associada à lobectomia por toracotomia aberta e na taxa de complicações da lobectomia pelo mesmo acesso resultou em uma RCEI de adição da PET-TC de R\$1.004.655,96 por ano de vida ganho (gráfico 3).

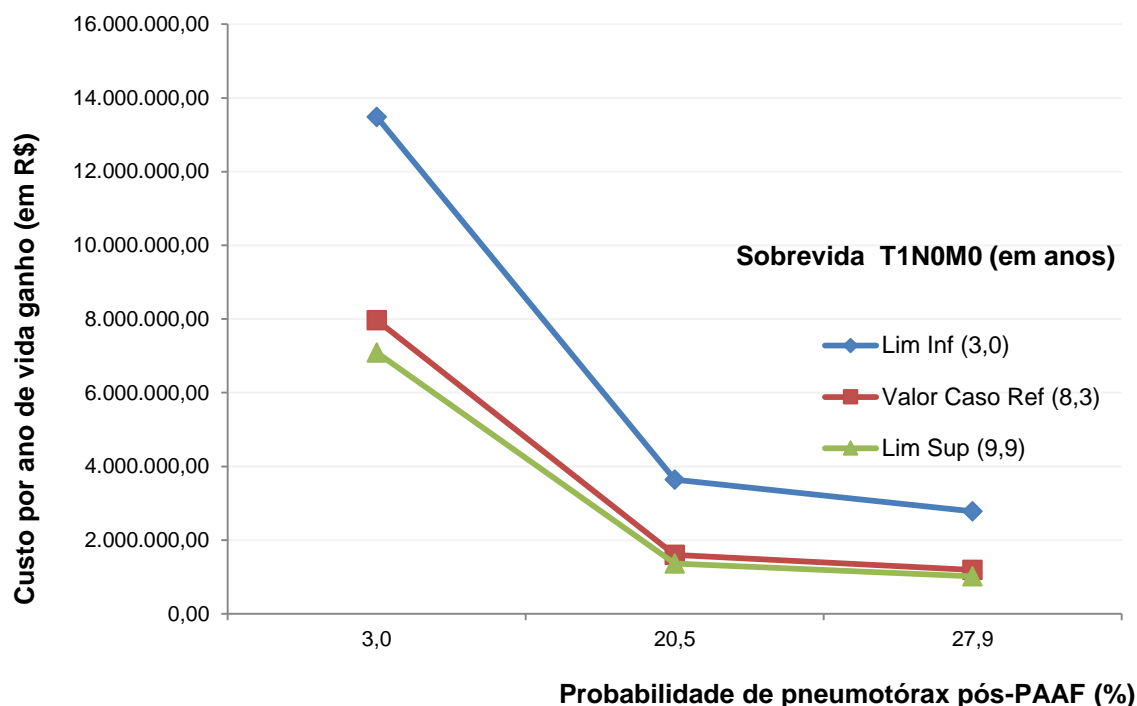
Gráfico 3 — Análise de sensibilidade bivariada avaliando em conjunto o impacto na RCEI (ordenadas) das diferentes probabilidades de mortalidade operatória na lobectomia por toracotomia aberta (abscissas) e de complicações da lobectomia por toracotomia aberta (linhas)



Legenda: Caso Ref — Caso de referência; Lim Inf — Limite inferior da faixa de variação; Lim Sup — Limite superior da faixa de variação; TA — toracotomia aberta.
Fonte: A autora, 2016.

A simulação considerando os limites superiores dos intervalos para a ocorrência de pneumotórax após a PAAF e da sobrevida dos pacientes com NPS maligno resultou em uma RCEI da adição da PET ao algoritmo diagnóstico inferior ao caso de referência (R\$ 1.599.306,93), mas ainda de R\$ 1.016.565,85 por ano de vida ganho com (gráfico 4).

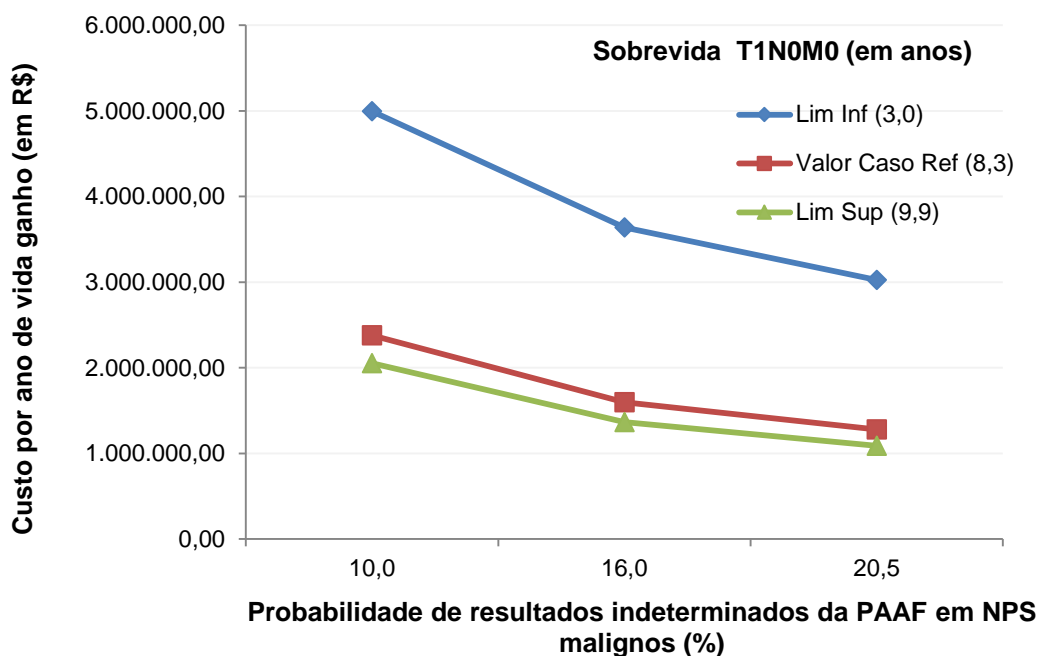
Gráfico 4 — Análise de sensibilidade bivariada, avaliando simultaneamente o impacto na RCEI (ordenadas) das diferentes probabilidades de pneumotórax após PAAF (abscissas) e das variações na sobrevida dos pacientes com NPS maligno (linhas)



Legenda: Caso Ref — Caso de referência; Lim Inf — Limite inferior da faixa de variação; Lim Sup — Limite superior da faixa de variação; PAAF — punção de aspiração com agulha fina.
Fonte: A autora, 2016.

A observação de RCEI um pouco mais favorável à tecnologia PET que o evidenciado no caso de referência se repete na análise de sensibilidade bivariada considerando os limites máximos da taxa de resultados inconclusivos da PAAF de pacientes com nódulo maligno e da sobrevida do paciente com NPS maligno, com um valor de R\$ 1.090.217,44 por ano de vida salvo com a adição da PET-TC (gráfico 5).

Gráfico 5 — Análise de sensibilidade bivariada avaliando simultaneamente o impacto na RCEI (ordenadas) das diferentes probabilidades de resultados indeterminados na PAAF de pacientes com NPS maligno (abscissas) e de sobrevida do paciente com NPS maligno (linhas)



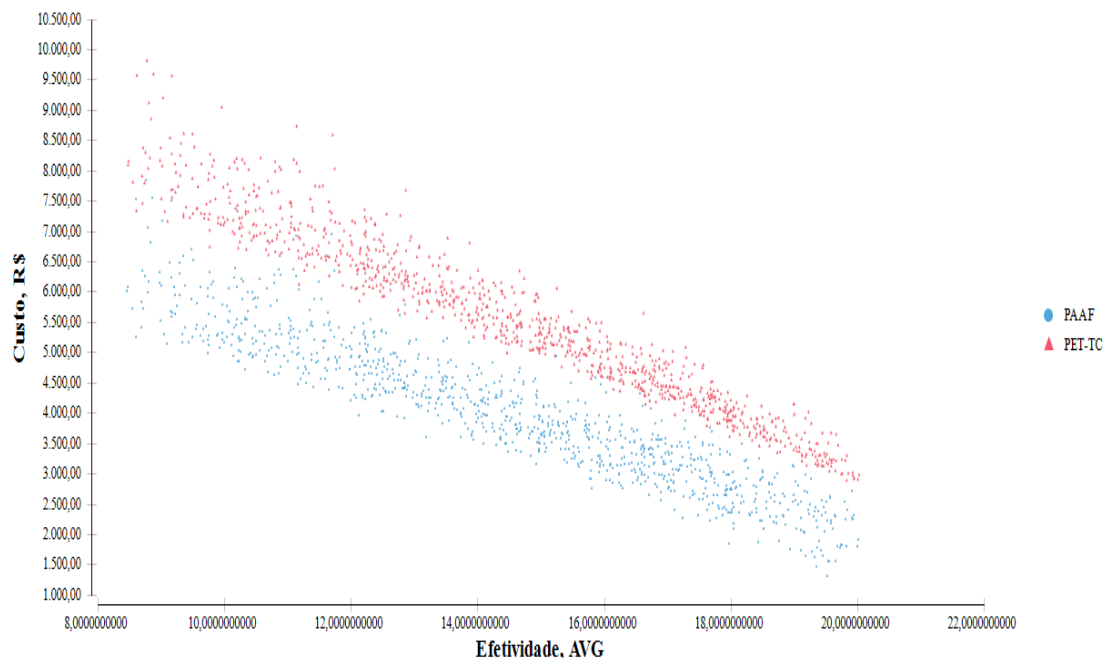
Legenda: Caso Ref — Caso de referência; Lim Inf — Limite inferior da faixa de variação; Lim Sup — Limite superior da faixa de variação; NPS — Nódulo Pulmonar Solitário; PAAF — punção de aspiração com agulha fina;

Fonte: A autora, 2016.

5.2.4 Análises de Sensibilidade Probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística, que envolve a simulação simultânea de todos os parâmetros do modelo, são apresentados em um gráfico de dispersão dos pares de custo e efetividade (gráfico 6). Os resultados encontram-se distribuídos no quadrante I e a figura permite verificar que a distribuição da nuvem de pontos relativa à adição da PET-TC à estratégia convencional mostra-se francamente deslocada para acima desta última, reforçando que o uso da tecnologia de imagem PET, na maioria absoluta das simulações, implica em maiores custos para efetividades pouco maiores.

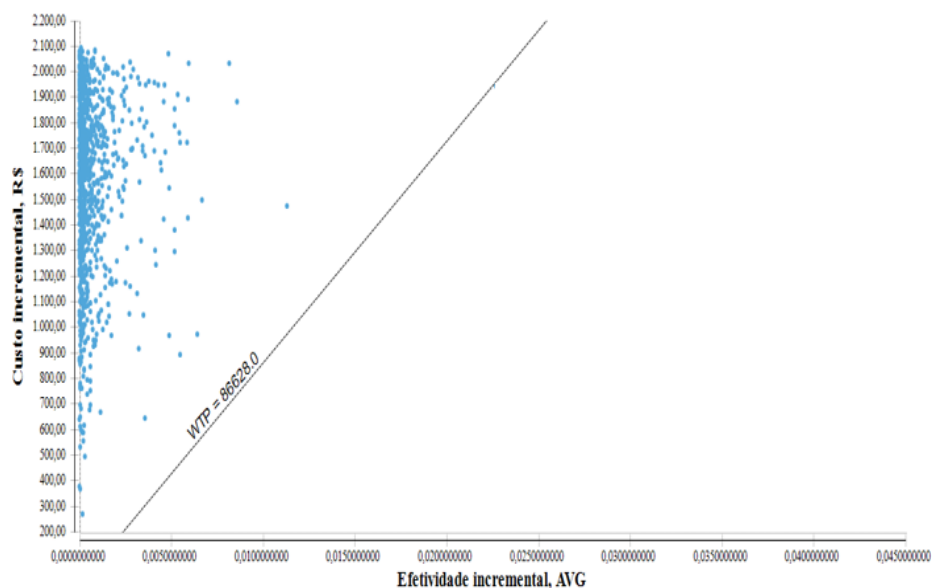
Gráfico 6 — Análise de sensibilidade probabilística: gráfico de dispersão do custo-efetividade das estratégias convencional (baseada no uso da PAAF) e com a adição da PET-TC à estratégia convencional, no diagnóstico do Nódulo Pulmonar Solitário



Legenda: AVG — Ano de vida ganho; PAAF – punção de aspiração com agulha fina; PET-TC — Tomografia de emissão de pósitrons conjugada a Tomografia computadorizada;
 Fonte: A autora, 2016.

A título de simulação e para maior exploração dos resultados, agregou-se ao gráfico o valor de três PIB *per capita*, mesmo reconhecendo que o Brasil não possui um limiar de custo-efetividade estabelecido e que a recomendação da OMS é relativa primariamente a custo por ano de vida ganho por qualidade (gráfico 7). Evidencia-se que a razão de custo-efetividade incremental da adição da PET-TC ao algoritmo diagnóstico do NPS é, na totalidade absoluta dos casos superior a este valor, ou seja, não seria custo-efetiva considerando a perspectiva do SUS.

Gráfico 7 — Gráfico de dispersão resultante da simulação de Monte Carlo, para a estratégia de adição da PET-TC *versus* estratégia convencional baseada na PAAF, para o diagnóstico do Nódulo Pulmonar Solitário



Legenda: AVG — Ano de vida ganho; WTP — disposição a pagar, do inglês *willingness to pay*

Observação: A reta delimita um valor de três vezes o PIB *per capita* = R\$86.628,00/AVG

(correspondendo ao valor preliminar do PIB divulgado pelo IBGE, 2016a; IBGE, 2016b)

Fonte: A autora, 2016.

6 DISCUSSÃO

O estudo, pelo nosso conhecimento, é a primeira avaliação econômica nacional relacionado à custo-efetividade da PET-TC no diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário de origem indeterminada, com probabilidade de malignidade intermediária, considerando a perspectiva do SUS como o financiador do sistema.

A despeito do câncer de pulmão ser o responsável por milhares de óbitos, não só no país como em todo mundo (BRASIL, 2015), ainda persiste o desafio diagnóstico de diferenciar e caracterizar o nódulo pulmonar de origem indeterminada, descoberto incidentalmente, em pacientes com grau de malignidade intermediária. A tecnologia PET-TC é advogada como sendo útil nessa situação, porém estudos nacionais se fazem necessários para avaliar sua acurácia e oportunidade de uso para essa indicação, sobretudo reconhecendo suas limitações em regiões endêmicas para doenças granulomatosas e o fato do Brasil ocupar a 18ª posição em carga de tuberculose considerando o número absoluto de casos, representando 0,9% dos casos estimados no mundo e 33% dos estimados para as Américas (BRASIL, 2016)⁶³. Além disso, existe pressão crescente para que a tecnologia PET seja incorporada às tabelas de pagamento de procedimentos do sistema público de saúde para novas indicações, além das já presentes no SUS. Torna-se, pois, imperativo a realização de estudo de custo-efetividade nesse tema, que possa orientar os tomadores de decisão para as alternativas mais eficientes no uso dos escassos recursos em saúde existentes em nosso meio.

Considerando uma coorte hipotética de 10.000 indivíduos, o estudo demonstrou que, embora a adição da PET-TC ao processo diagnóstico de caracterização da etiologia do NPS resulte em um ganho adicional de 10,1 anos de vida frente à estratégia convencional baseada na PAAF, o faz a um custo incremental muito elevado (R\$ 16.153.000,00), resultando em uma razão de custo-efetividade

⁶³ Ao ser considerado o coeficiente de incidência (por 100.000 habitantes), o Brasil ocupava, em 2013, a 22ª posição entre os 22 países que concentram cerca de 80,0% dos casos de tuberculose no mundo. Em 2014, foram diagnosticados 67.966 casos novos de tuberculose no país, com grande heterogeneidade de casos entre as diversas unidades federadas. Ressalta-se, ainda, que os coeficientes de incidência da doença têm apresentado redução ao longo dos anos, passando de 41,5/100 mil habitantes, em 2005, para 33,5 por 100 mil habitantes, em 2014 (redução média de 2,3% ao ano nesse período) (BRASIL, 2016).

incremental de R\$ 1.596.306,93/ano de vida ganho, valor que, a nosso ver, não viabiliza seu uso regular e em escala nacional na rede pública de saúde.

Diversos autores referem que o simples relato de uma razão de custo efetividade incremental em termos do custo por unidade de desfecho em saúde tem valor limitado para os tomadores de decisão, sem uma referência de qual valor é considerado muito alto ou aceitável (DRUMMOND et al, 2006). Para a RCEI ser útil, seria necessária a definição de um limiar, que auxilie os tomadores de decisão sobre quando incorporar uma nova tecnologia. Esse valor é, muitas vezes, expresso como a disposição a pagar por uma dada unidade extra de efeito, por exemplo, por ano de vida ganho.

Assim, alguns países adotam limiares (*threshold*) para estabelecer razões de custo-efetividade incremental aplicadas a desfechos finalísticos (como anos de vida ganhos ou anos de vida ganhos ajustados por qualidade) consideradas atrativas ou desfavoráveis (HEALY, 2008). No Brasil, contudo, não há limiar de custo-efetividade estabelecido, ou seja, definição do valor que a sociedade estaria disposta a pagar a mais por uma nova tecnologia para ganhar um ano de vida com qualidade (LUCAS PRADO, 2015).

Para países sem limiares definidos, a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2001) considera que valores de até três vezes o PIB *per capita* seriam atrativos e a intervenção poderia ser considerada como custo-efetiva (e para ser muito custo-efetiva, a intervenção deveria produzir um ano de vida ajustado por incapacidade (DALY) por menos que um PIB *per capita*). Mesmo entendendo que a unidade de desfecho utilizada nesta tese é diversa — ano de vida ganho, sem qualquer ajuste para qualidade de vida —, o valor de três vezes o PIB *per capita* nacional corresponderia a R\$ 86.682,00 para o ano de 2015⁶⁴, o que é muito distante do valor de mais de um milhão e meio de reais obtido por ano de vida ganho com a adição da PET-TC ao processo diagnóstico do NPS (e que corresponderia a 55,4 PIB *per capita*, a valores de 2015)⁶⁵.

⁶⁴ Tomando por base dados preliminares de PIB *per capita* obtidos de IBGE, 2016a; IBGE, 2016b.

⁶⁵ O limiar deve refletir o custo de oportunidade, em termos de perdas relacionadas à saúde, visto que uma nova tecnologia impõe custos adicionais no sistema de saúde e, conseqüentemente, o não investimento ou desinvestimento em outras intervenções e serviços de saúde. Esse movimento de deslocamento de serviços resultará em diminuição de saúde para outros indivíduos (CLAXTON, 2013).

Embora a PET seja hoje largamente recomendada nos protocolos clínicos internacionais de manuseio diagnóstico dos NPS de risco de malignidade intermediário (GOULD, 2013, SILVESTRI, 2013; NAIDICH, 2013; NCCN, 2014; CALLISTER, 2015) e esteja presente, para essa indicação clínica, nas tabelas de reembolso/pagamento de um grande número de sistemas de saúde no mundo inteiro, nem sempre os estudos econômicos presentes na literatura internacional apontam para a custo-efetividade de seu emprego nessa situação, ainda que alguns tenham mostrado que a adição da PET ao algoritmo diagnóstico do NPS podia resultar, inclusive, em economia de recursos (MILES et al, 2001; KEITH et al, 2002). Frequentemente, mostram que a adição da PET resulta em ganhos em sobrevida (usualmente não muito grandes) ou em qualidade de vida, mas associados a custos também mais elevados (KOSUDA, 2000; GOULD, 2003; LEJEUNE, 2005; DEPPEN, 2014b).

A esse respeito, destaca-se a grande dificuldade de estabelecer correlações com os resultados desses trabalhos realizados externamente, não só pelas diferenças nas estratégias comparadas em cada um deles, nas medidas de efetividade empregadas (casos corretamente diagnosticados, procedimentos desnecessários evitados, anos de vida salvo e QALY), como também pelas diferenças nas estruturas dos modelos e métodos adotados, mas sobretudo porque as perspectivas e estruturas de custos dos sistemas de saúde presentes nos trabalhos variam grandemente e são muito diversas do Brasil.

Uma questão importante e que diferencia as potencialidades de uso e de custo-efetividade da PET-TC nesta aplicação repousa no perfil epidemiológico dos pacientes com NPS no Brasil. Atividade do radioisótopo ^{18}F FDG é detectada não somente em lesões neoplásicas, mas também em lesões inflamatórias, que captam avidamente o análogo da glicose. Essa situação de captação acontece na presença de doenças granulomatosas, que incluem, entre outras, tuberculose, infecções fúngicas e sarcoidose, produzindo resultados falso-positivos. Como consequência, valores menores de especificidade da tecnologia PET são esperados em regiões endêmicas para estas condições.

Metanálise publicada por Deppen (2014a) sinaliza para essa diferença nas medidas de acurácia da PET entre as regiões endêmicas e não endêmicas. Enquanto a sensibilidade sumária não diferiu de forma significativa entre as regiões, a especificidade nas regiões endêmicas para doenças granulomatosas foi bem menor

(61%, IC 95% 49-72) que nas áreas não endêmicas (77%, IC 95% 73-80). Estes resultados se mantinham mesmo na análise de subgrupo considerando apenas os estudos de boa qualidade metodológica: 66% *versus* 80%, respectivamente, sem haver diferenças importantes em termos de especificidade média entre os tipos de equipamento PET. Metanálise de Li (2011) sinaliza para resultados bastante semelhantes em termos de uma menor especificidade da PET quando aplicada a pacientes de áreas endêmicas de doenças granulomatosas.

Na ausência de dados nacionais de acurácia da PET no diagnóstico diferencial do NPS, foi feita a opção por utilizar dados de sensibilidade e especificidade da tecnologia ^{18}FDG -PET-TC oriundos de estudos realizados em áreas endêmicas para as doenças granulomatosas, que foi considerado como potencialmente mais similar aqueles que poderiam ser observados no Brasil. Essa opção certamente influenciou na proporção dos casos falso-positivos encontrados na modelagem. Como os casos com resultado PET-TC positivo procediam para punção transtorácica por PAAF, resultavam em agregação nos custos, e eram responsáveis também por morbidade e mortalidade associada a este procedimento diagnóstico e à cirurgia confirmatória. Acredita-se que parte das diferenças entre o custo por ano de vida ganho encontrado nessa tese e aqueles presentes em outros estudos da literatura internacional possa decorrer desse fato.

Outro elemento digno de menção é o valor do procedimento PET nas tabelas de pagamento do SUS, elevado (R\$ 2.107,22) vis-à-vis os custos da PAAF (R\$ 395,38, quando considerados o custo do procedimento *per se*, da preparação pré-operatória, dos exames de investigação etiológica). O valor da PET-TC se mostra elevado, aliás, mesmo considerando os valores de tabela relativos à cirurgia diagnóstica confirmatória, incluindo igualmente o preparo pré-cirúrgico e os testes de confirmação. Essas diferenças tão significativas de valor entre o procedimento de imagem e os demais procedimentos diagnósticos examinados não parecem estar presentes em alguns dos estudos de avaliação econômica identificados no exterior, que possuem custo do procedimento inferior ou muito próximo dos procedimentos cirúrgicos (GAMBHIR; 1998; LEJEUNE, 2005; DEPPEN, 2014b). A perspectiva escolhida (SUS como financiador do cuidado à saúde) determinou valores fixos e iguais aos presentes na tabela de pagamento, que não foram variados na análise de sensibilidade, impossibilitando verificar como valores diferentes do procedimento PET poderiam influenciar nos resultados da RCEI.

Tomadores de decisão frequentemente estão interessados em ter segurança nos resultados obtidos nas avaliações econômicas, dado que todos os modelos convivem com incertezas diversas. Na presente avaliação, os resultados relativos à custo-efetividade incremental da adição da PET-TC foram robustos e sistematicamente elevados a uma ampla faixa de variações testadas nas análises de sensibilidade.

Na análise de sensibilidade determinística univariada, as probabilidades de ocorrência de pneumotórax associado à PAAF; de morte e complicações devido a lobectomia por toracotomia aberta, e a mediana de sobrevida dos indivíduos com NPS maligno foram as variáveis que se associaram a maior impacto sobre a razão de custo-efetividade incremental. Apesar das variações resultantes no RCEI, o custo por ano de vida salvo com a incorporação da PET-TC ao algoritmo diagnóstico situou-se sempre em valores muito elevados, de mais de um milhão de reais.

É importante registrar que os valores de mediana de sobrevida de pacientes com estágio T1N0M0 utilizados no caso de referência derivaram de dados nacionais recentes procedentes da saúde suplementar (ARAÚJO, 2014). O limite superior escolhido, que resultou em uma queda da RCEI da adição da PET para R\$ 999.844,11, foi também tomado do mesmo estudo nacional e é bastante próximo dos encontrados na literatura internacional (YANG, 2003; CAO, 2013). É bastante possível que o perfil sócio demográfico e as condições clínicas dos pacientes atendidos no SUS possam diferir dos pacientes examinados no estudo de Araújo, agravados ainda mais pelas dificuldades de acesso a investigação e tratamento oncológico no serviço público no país (BRASIL, 2011c). Todos esses elementos impactariam negativamente na sobrevida e, para tentar modelar essa possibilidade, usou-se um limite inferior para essa variável bastante menor (3 anos de sobrevida) que o valor do caso de referência (8,3 anos). Como esperado, nessa situação, os valores já elevados da RCEI da adição da PET-TC tornam-se ainda maiores, permitindo dizer que sobrevidas ainda menores que o limite inferior simulado só repercutiriam mais negativamente no custo por ano de vida ganho com a nova tecnologia, não modificando, portanto, o que o estudo aponta em linhas gerais.

Nos estudos de avaliação econômica discutidos nos capítulos iniciais desse trabalho, a prevalência de malignidade no NPS foi uma das variáveis que mais influenciou nos resultados obtidos pelos diversos autores, dado que esta impacta diretamente no sucesso do algoritmo diagnóstico de caracterização do NPS.

Entretanto, em boa parte desses trabalhos, sobretudo os mais antigos, buscava-se identificar exatamente qual seria o nicho de utilização que a PET poderia se mostrar mais custo-efetiva vis-à-vis a probabilidade de malignidade do NPS, e apontavam que a RCEI tendia a ser mais favorável à tecnologia PET em situações de maior prevalência de câncer (GAMBHIR, 1998; GOULD, 2003; LEJEUNE, 2005).

Neste trabalho, a adição da PET-TC foi examinada em um contexto de probabilidade de malignidade indeterminada do NPS, correspondendo a faixa onde os protocolos clínicos recomendam o uso da tecnologia na atualidade, quando já não existe mais tanta dúvida da faixa de malignidade onde se poderia conseguir seu uso mais eficiente. Esta variável não se mostrou dentre aquelas que resultaram em maior impacto na razão de custo efetividade incremental na análise de sensibilidade determinística, mas aqui também se repetiu resultado assemelhado ao presente na literatura internacional, com uma RCEI da adição da PET-TC à estratégia convencional: RCEI de R\$ 1.416.853,39 por ano de vida ganho, para prevalência de malignidade no NPS simulada em 65%, em contrapartida a R\$ 2.016.901,75 para prevalência de 30% (e que chegaria a valores de R\$ 3.679.757,42, se probabilidade de 5% estivesse sendo considerada na análise de sensibilidade).

Ressalta-se que a prevalência de malignidade nos NPS descobertos na rotina do sistema público de saúde brasileiro, não é um dado disponível na literatura nacional, que se restringe usualmente a pequenas séries de caso em instituições isoladas. Especialistas consultados para colaborar com o trabalho afirmaram que, nas suas vivências, esse valor é de pelo menos de 50%, mesmo considerando a elevada incidência de tuberculose em nosso meio, o que determinou a utilização desse valor como probabilidade de malignidade no caso escolhido.

Nenhum parâmetro de custo produziu mudanças significativas no custo por ano de vida salvo com a adição da PET-TC, o que em parte se explica pela perspectiva adotada no estudo — qual seja, o SUS como financiador — incluir pouca possibilidade de variação no valor de pagamento dos procedimentos, independente da esfera ou local de prestação do serviço.

Em virtude dos debates internacionais referentes a utilização de desconto para os resultados em saúde, variações nessa taxa de desconto foram também objeto de uma análise de sensibilidade específica. Entretanto, em todas as situações simuladas, o custo por ano de vida salvo com a incorporação da PET-TC ao algoritmo diagnóstico situou-se sempre em valores superiores a mais de um milhão de reais.

Tampouco as diversas simulações realizadas nas análises bivariadas produziram modificações significativas no RCEI referente à adição da PET-TC à estratégia convencional, com os resultados mais favoráveis à essa adição (probabilidades de pneumotórax após PAAF e de morte por lobectomia nos limites superiores da faixa de variação) situando-se em valores de R\$ 855.515,23 por ano de vida ganho.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística apenas corroboram o já mencionado, com a nuvem de pontos obtida mostrando-se concentrada no quadrante I, ou seja, a estratégia com adição da PET-TC se apresenta sempre com maior custo e maior efetividade que a estratégia convencional.

Um dos pressupostos feitos no estudo considerou que todas as cirurgias por lobectomia ou ressecção em cunha foram realizadas por toracotomia aberta, dada a necessidade de *expertise* e instrumental específico para procedimentos torácicos cirúrgicos por acesso vídeo assistido. Entretanto, pensando em cenários futuros de implementação desse procedimento na rede pública de saúde, onde estas restrições se reduzissem e onde todos os itens necessários à sua realização passassem a ter cobertura financeira, foi ainda realizada uma análise de sensibilidade considerando aumentos progressivos até 20% das cirurgias por CTVA. Nessa situação simulada, os valores de RCEI encontrados para a adição da PET-TC mostraram-se ainda mais desfavoráveis porque, embora as efetividades aumentem para ambas as estratégias (pela menor probabilidade de complicações associadas aos procedimentos diagnósticos e terapêuticos à CTVA), as diferenças de efetividade entre a estratégia incluindo PET e o manuseio convencional se reduziram.

Uma limitação dessa pesquisa se refere a medida de desfecho escolhida, no caso a expectativa de vida em anos de vida ganhos. Embora essa opção seja semelhante a presente em outros trabalhos de avaliação econômica relacionados ao tema (GAMBHIR, 1998; DIETLEIN, 2000; KOSUDA, 2000; LEJEUNE, 2005), o estudo não traz resultados que examinem a aplicação das duas estratégias de caracterização do NPS estudadas em termos da qualidade de vida.

A métrica QALY tem a vantagem de permitir capturar simultaneamente ganhos com a redução da morbidade ('ganhos em qualidade') e com a redução da mortalidade ('ganhos em quantidade'), integrando-os em uma única medida (SEIDL; ZANNON, 2004). Entretanto, a multidimensionalidade e a percepção e valor que os indivíduos atribuem ao seu estado de saúde são inerentes a esse conceito e guardam relação

com aspectos não médicos do seu contexto sociocultural de vida, motivo pelo qual pacientes com um mesmo estado de saúde podem atribuir valores diversos para sua qualidade de vida dependendo da localidade de origem ou residência (CAMPOLINA; CICONELLI, 2006).

A realização de procedimentos de biópsia e de cirurgias diagnósticas (sobretudo se desnecessárias), e suas complicações e morbimortalidade associadas impacta na qualidade de vida dos pacientes (MONTAZERI et al, 1998; BRUNELLI et al, 2007; BRUNELLI et al, 2008)⁶⁶. Entretanto, a ausência na literatura de estudos nacionais referentes à qualidade de vida em pacientes com NPS ou relacionados a sua investigação e tratamento norteou essa escolha⁶⁷. Reitera-se, contudo, a necessidade de investigações que examinem as utilidades dos vários estados em saúde e procedimentos relacionados ao diagnóstico do NPS e do câncer pulmonar em nosso meio, bem como de avaliações econômicas que possam usar desfechos em saúde incorporando estas medidas.

Além da dificuldade de obtenção de dados referentes à sobrevida dos pacientes tratados no sistema público de saúde e da falta de informações sobre medidas de preferências dos pacientes e da qualidade de vida em nosso meio, diversos outros parâmetros também careceram de informações de base local mais robustas. Entre esses, destaca-se a prevalência de malignidade nos NPS com as características escolhidas em um país que possui elevados índices de tuberculose bem como as taxas de complicação e de morte dos diversos procedimentos envolvidos nas estratégias modeladas. Uso de faixas amplas na análise de sensibilidade,

⁶⁶ Na realidade a simples detecção de NPS pode ser fator que repercute na qualidade de vida. Um *survey* aplicado a 490 pacientes adultos com NPS descobertos incidentalmente em três hospitais americanos (taxa de resposta de 50%, 244 retornos) mostrou que um quarto dos respondentes relatavam estresse clinicamente significativo associado à mera presença do NPS, que incluíam incerteza sobre a causa do nódulo, sobre a possibilidade de câncer e sobre a possível necessidade de cirurgia (FREIMAN et al, 2016). Estudo em população submetida a um programa de *screening* para câncer pulmonar também sinaliza nesse sentido (MAZZONE et al, 2013).

⁶⁷ As Diretrizes para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde sugerem a esse respeito, quando inexistirem dados oriundos de estudos nacionais: “Neste caso, os pesquisadores devem estar atentos a dois aspectos importantes: 1) priorizar índices de utilidade coletados em populações semelhantes à população considerada no estudo; 2) Agregar apenas índices de utilidade que foram aferidos pelo mesmo instrumento (por exemplo: Standard Gamble ou EQ-5D), uma vez que a literatura vem demonstrando que os valores de utilidade não são os mesmos para um mesmo estado de saúde quando são gerados por instrumentos diferentes (BRASIL, 2014d, p. 38). Entretanto, não foi identificado, na literatura pesquisada, dados de QALY coletados em populações de alguma forma semelhantes à nossa ou que pudessem ser extrapolados para ela.

contemplando sempre que possível as poucas informações disponíveis na literatura nacional, foram o modo escolhido para lidar com essas limitações informacionais.

Dada a perspectiva escolhida, não foram considerados na análise os custos diretos não médicos para pacientes e famílias em os custos sociais de dias de trabalho perdidos por deslocamentos, aposentadorias ou morte, ademais difíceis de serem obtidos em nosso meio. Sua inclusão poderia ver a modificar os resultados encontrados e devem ser objeto de investigações posteriores.

Resultados de modelos analíticos de decisão são sempre limitados, uma vez que representam simplificações da realidade e nem todos os fatores podem ser expressos em termos de modelagens de efetividade e custos (BRIGGS et al, 2007), além de ser necessário recorrer a alguns pressupostos.

Assumiu-se, no estudo, aos moldes do presente em outras avaliações econômicas publicadas na literatura, que as cirurgias diagnósticas confirmatórias tinham acurácia de 100%, dado que todas envolviam o exame de material por congelação obtido por procedimento a céu aberto. Entretanto, mesmo nessa situação, pode ocasionalmente não ser possível o diagnóstico etiológico preciso em todos os casos, só resolvido mais posteriormente a partir de múltiplos exames histopatológicos de toda a peça cirúrgica retirada⁶⁸. O estudo assumiu que, no modelo, todos os cânceres de pulmão identificados seriam de câncer de células não pequenas (CPCNP), que incluem o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de grandes células. Este tipo histológico tem comportamento clínico, evolução e prognóstico, em termos de sobrevida, específicos e bastante diferentes dos cânceres de pequenas células, bem menos frequentes e usualmente mais invasivos. Ainda que a grande maioria dos cânceres pulmonares sejam do tipo CPCNP⁶⁹ e que os casos de câncer de pequenas células frequentemente estejam em estágio avançado no momento de sua descoberta, seria possível que em uma situação real esta fosse a etiologia presente em alguns NPS, o que responderia por sobrevidas ainda menores que a que foi utilizada na modelagem (e que implicariam

⁶⁸ Estudo de Walts e colaboradores (2012) examinando 224 biópsias por congelamento consecutivas de peças cirúrgicas de adenocarcinomas primários não mostraram nenhum diagnóstico falso positivo para malignidade, mas identificaram alguns casos falso-negativos. Esses casos foram mais frequentes em caso de carcinomas in situ e de lesões inferiores a 8mm).

⁶⁹ A literatura (DEVARAJ; COOK; HANSELL, 2007; CAETANO et al., 2013; BRASIL, 2015) informa percentual variando entre 75 e 85% dos casos de câncer pulmonar primário como sendo devidos ao tipo histológico CPCNP.

em RCEI para a adição da PET ainda piores que o verificado) Considerou-se, ademais, que todos os pacientes simulados representavam casos de neoplasia em estadio I, sem discriminar diferenças de sobrevida entre cânceres em estadio 1 A e 1B. Estas sabidamente existem, mas não estavam disponíveis na publicação nacional utilizada para alimentar esse parâmetro (ARAUJO, 2014), e partiu-se do suposto que a medida de sobrevida presente naquela publicação contemplaria, de alguma forma, essas eventuais diferenças. Além disso, utilizou-se um limite inferior na análise de sensibilidade (mediana de sobrevida de 3 anos) que engloba a maioria dos resultados referentes a sobrevida em estágio 1B identificadas na literatura internacional. Se a sobrevida fosse ainda menor, os resultados apenas tenderiam desfavorecer ainda mais a alternativa da adição da PET à estratégia diagnóstica convencional.

Considerou-se também que nem a PET-TC, tecnologia que examina o corpo inteiro, incluindo a situação dos gânglios mediastinais, em um único procedimento⁷⁰, nem o exame histológico dos linfonodos mediastinais realizado durante a cirurgia confirmatória, teriam resultados positivos, assumindo que os NPS malignos seriam correspondentes a estadio I, considerando assim a realização de tratamento curativo no mesmo procedimento. Mesmo com uma amostragem ampla dos linfonodos de mediastino, não é possível contudo, descartar que alguns pudessem apresentar comprometimento, determinando estádios mais elevados e, conseqüentemente, pior sobrevida. Nessa situação, a RCEI relativa à adição da PET-TC assumiria valores ainda mais elevados, não modificando os resultados encontrados.

Alguns pontos fortes do estudo merecem também ser destacados. Na modelagem desenvolvida, o estudo procurou observar os *guidelines* de prática no diagnóstico do NPS mais atualizados, adequando-se ao preconizado nas diretrizes nacionais de manuseio dessa condição ou recorrendo a protocolos externos, quando necessário, bem como teve todos seus dados de custo baseados nas tabelas de pagamento do SUS. O uso de recurso a especialistas da área atuantes em unidades

⁷⁰ Metanálise de 19 estudos sobre a acurácia da ¹⁸FDG-PET na avaliação dos gânglios mediastinais mostraram sensibilidade sumária de 85%, especificidade sumária de 88%, valor preditivo positivo (VPP) de 79% e valor preditivo negativo (VPN) de 93% (TOLOZA et al, 2003). Devido ao alto VPN, tem sido sugerido que pacientes com exame PET do mediastino negativo e câncer pulmonar em estadio I possam ser submetidos à ressecção cirúrgica sem mediastinoscopia pré-operatória prévia (VANSTEENKISTE et al, 1998; PERIGAUD et al, 2009). Porque resultados falso-positivos podem ocorrer em processos inflamatórios (sarcoidose) e infecciosos (histoplasmose e, particularmente importante em nosso meio, tuberculose), diversos protocolos de manuseio da neoplasia pulmonar recomendam biópsia de linfonodos mediastinais.

assistenciais públicas foi realizado para lidar com algumas lacunas informacionais identificadas ou, em alguns casos, para contemplar diferenças entre os dados ou o preconizado na literatura e a realidade local. Ademais, a extensa gama de variáveis e pressupostos testados nas análises de sensibilidade ajuda na compreensão das incertezas e de seus impactos nos resultados obtidos, facilitando a apropriação dos resultados pelos envolvidos nos processos de decisão relativos à incorporação do PET *scan* no sistema público para a indicação tratada.

A identificação precoce de NPS malignos é um objetivo universal, para que possa ser ofertado uma terapia potencialmente curável a seus portadores, exigindo sua posterior caracterização etiológica para que os benefícios em saúde possam ser efetivamente alcançados. O aparecimento de NPS têm crescido em países com programas de rastreamento para câncer de pulmão. Mesmo naqueles sem essa prática organizada, a tendência é de aumento, à medida em que o uso da tomografia de tórax e a adoção de estratégias de rastreio oportunística em pacientes de maior risco entre os médicos ganha força, mesmo que de forma individualizada e não estruturada em programas específicos. Nesse contexto, é importante entender que os protocolos mundialmente estabelecidos que recomendam a utilização do PET *scan* tomam por base realidades que possuem, usualmente, baixa incidência de doenças granulomatosas. Nessa situação epidemiológica, a utilidade diagnóstica da PET decai, e o diagnóstico tissular, seja com biópsias transtorácicas (ou transbrônquicas, dependendo da localização do NPS) ou por cirurgia diagnóstica pode ser a abordagem melhor e mais eficiente para determinar ou excluir malignidade.

Estudo recente (MURRMANN, 2014) discute essa questão tomando por base o diagnóstico etiológico de um NPS na Holanda e na Cidade do Cabo, na África, duas regiões que possuem perfil de endemicidade de doenças granulomatosas bastante diversos. Explorando o *work up* diagnóstico a partir de casos clínicos concretos, a autora considera que o processo de avaliação do nódulo deve seguir os mesmos princípios — da detecção de malignidade a mais precoce possível, de modo a permitir possibilidade de cura, garantindo-se ao mesmo tempo a redução dos procedimentos desnecessários nos pacientes sem câncer — mas que os estágios diagnósticos iniciais da investigação devem diferir em função da incidência diferente das várias etiologias nessas regiões

Assim, rever o pilar diagnóstico em situações de presença menor de neoplasia pulmonar e em áreas com incidência de doenças granulomatosas mais elevada se

apresenta como o desafio a ser superado, com a necessidade do estabelecimento de rotinas eficientes e menos globalizadas para caracterização de NPS com suspeita de malignidade, que possam garantir o melhor cuidado aos pacientes e o melhor uso dos recursos em saúde. Os resultados deste estudo de custo-efetividade reforçam que tal revisão possa ser particularmente importante em nosso meio, dada as características epidemiológicas brasileiras.

CONCLUSÕES

Nódulos pulmonares de origem indeterminada representam ainda um desafio clínico contemporâneo, pela sua múltipla diversidade etiológica e possibilidade potencial de malignidade, associada às peculiares características populacionais que suscitam elevadas taxas de testes diagnósticos falso-positivos. A rápida identificação e ressecção do NPS maligno é fundamental tanto para possibilitar melhores resultados de sobrevida do indivíduo, quanto para evitar diagnósticos invasivos desnecessários e complicações cirúrgicas potenciais em indivíduos com lesões benignas.

O objetivo do presente estudo de custo-efetividade foi determinar as consequências médico-econômicas de introduzir a PET-TC no processo diagnóstico dos NPS, considerando a faixa de malignidade que os protocolos de prática internacional indicam como de melhor oportunidade para esta tecnologia de imagem, de custo elevado e ainda escassamente distribuída em nosso país.

Seus resultados indicam que, embora a adição da PET às práticas de manuseio convencional produza um aumento dos anos de vida ganhos, o custo por ano de vida salvo com a introdução do procedimento de imagem é tão elevado, que não se faz custo-efetivo na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Nesse panorama, a utilização da PET no contexto do paciente com probabilidade de malignidade intermediária com NPS de origem indeterminada deve seguir conduta muito seletiva, como por exemplo em situações que ofereçam riscos de morte e complicações muito elevadas ao paciente com o emprego da estratégia convencional

O diagnóstico do câncer pulmonar no Brasil ainda é feito muito tardiamente e em fases avançadas, quando as possibilidades de sucesso terapêutico são muito reduzidas ou mesmo inexistentes, produzindo baixas taxas globais de sobrevida da neoplasia. E as possibilidades de sucesso terapêutico e sobrevida diminuem ainda mais se os pacientes precisam conviver com longos intervalos de tempo entre diagnóstico e tratamento, o que infelizmente é recorrente no país. Mais do que ofertar e financiar de forma disseminada a PET-TC para uso nessa indicação, a preocupação das autoridades de saúde deveria priorizar melhorias na detecção dos NPS e no

acesso às estratégias convencionais de diagnóstico já disponíveis, bem como ao tratamento do câncer pulmonar, sabidamente deficitários.

Desenvolvimento futuro de estudos de custo-utilidade com pacientes com a condição abordada aqui são importantes, de modo a avaliar como a eficiência da adição da PET se comporta a partir da consideração do impacto dos diversos procedimentos diagnósticos e terapêuticos na qualidade de vida dos pacientes.

Incluir a racionalidade e os resultados procedentes de estudos de custo-efetividade na tomada de decisões é essencial, e devem fazer parte da cultura a ser consolidada no país, mormente no Sistema Único de Saúde, cronicamente subfinanciado e com dificuldades orçamentárias-financeiras. Exatamente porque os recursos (financeiros, mas também de pessoal e estrutura) são escassos em nosso país, tecnologias que agreguem valor aquelas já incorporados ao SUS e tragam ganhos de saúde à população que compensem os custos incorridos devem ser priorizadas para sua disponibilidade à população. Os resultados oriundos da presente investigação não apontam que a adição da PET-TC ao processo diagnóstico dos nódulos pulmonares solitários constituam, nesse momento, em uma dessas prioridades.

REFERÊNCIAS

- ABREU, C.M.; CHATKIN, J.M.; FRITSCHER, C.C. et al. *Sobrevida de longo prazo em carcinoma brônquico após tratamento cirúrgico: sexo é fator prognóstico?* Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2004; 30(1), 2-8.
- ALLEN, M.S.; DARLING, G.E.; PECHET, T.T.; et al. *Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial.* Ann. Thorac. Surg. 2006; 81(3):1013-9.
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR). *ACR–SPR Practice Guideline for Performing FDG-PET/CT In Oncology. 2007 (Resolution 19), Revised in 2012 (Resolution 24).* Disponível em: http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/FDG_PET_CT.pdf.
- ARAUJO, L.H.; BALDOTTO, C.S.; ZUKIN, M. et al. *Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care.* Rev. Bras. Epidemiol. 2014; Dec 17 (4):1001-14.
- ARROW, K.J. *Uncertainty and the welfare economics of medical care.* The American Economic Review, 1963; 53(5):941-973.
- AUERBACH, O.; GARFINKEL, L. *The changing pattern of lung carcinoma. 1991.* Cancer, Nov.9, (68):1973-7.
- AUGUSTOVSKI, F.; PICHON-RIVIERE, A; RUBINSTEIN, A. *Critérios utilizados pelos sistemas de saúde para incorporação de tecnologias,* In: NITA, Marcelo Eidi (Org.), *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão,* Porto Alegre: Artmed, 2010.
- BACH, P.B.; MIRKIN, J.N.; OLIVER, T.K. et al. *Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review.* JAMA. 2012 Jun 13; 307(22):2418-29.
- BANTA, D.; ALMEIDA, R.T. *The development of health technology assessment in Brazil.* Int J Technol Assess Health Care. 2009 Jul; 25 Suppl 1:255-9.
- BAR-SHALOM, R. KAGNA, O.; ISRAEL, O. et al. *Noninvasive diagnosis of solitary pulmonary lesions in cancer patients based on 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose avidity on positron emission tomography/computed tomography.* Cancer, 2008, 113 (11): 3213-3221.
- BERGER, M.L.; BINGEFORS, K.; HEDBLOM, E.C. et al. *Custos em saúde, qualidade e desfechos: o livro de termos da ISPOR- Health Care cost, quality and outcomes: ISPOR book of term/tradução Fábio Amaral di Fini,* São Paulo: Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos – ISPOR, 2009.
- BERNARD, A.; SCHENNIB, H.; THE THORAX GROUP. *Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery.* The Annals of Thoracic Surgery, 1996, 61 (1): 202 - 205.
- BESLIC, S.; ZUKIC, F.; MILISIC, S. *Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions: fine needle aspiration biopsy versus core biopsy.* Radiol. Oncol. 2012; 46(1):19-22.

BEUTELS, P. Potential conflicts of interest in vaccine economics research: a commentary with a case study of pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine* 2004; 22(25–26):3312–22.

BIRCHARD, K.R. *Transthoracic needle biopsy*. *Semin. Intervent. Radiol.* 2011 Mar; 28(1):87-97.

BLACK, C.; DE VERTEUIL, R.; WALKER, S. et al. *Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature*. *Thorax*. 2007 Feb; 62(2):131-8.

BLODGETT, T.M.; MELTZER, C.C.; TOWNSEND, D.W. *PET/CT: form and function*. *Radiology* 2007; 242: 360-385.

BÖCKING, A.; KLOSE, K.C.; KYLL, H.J. et al. *Cytologic vs histologic evaluation of needle biopsy of the lung, hilum and mediastinum: sensitivity, specificity and typing accuracy*. *Acta Cytol* 1995; 39:463–471, apud SCHREIBER, G.; McCRORY, D.C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *CHEST*, 2003 Jan; 123 (1 Suppl):115S-128S.

BOFFA, D.J.; ALLEN, M.S.; GRAB, J.D. et al. *Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors*. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135 (2): 247 - 254.

BOS, J.M.; POSTMA, M.J.; ANNEMANS, L. *Discounting Health Effects in Pharmacoeconomic Evaluations Current Controversies*. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 (7): 639-649

BOSKOVIC, T.; STANIC, J.; PENA-KARAN, S. et al. *Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance*. *J Thorac Dis.* 2014 Mar; 6 (Suppl 1):S99-S107.

BRASIL. *Lei nº 8.080, de 21 de setembro de 1990*. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 20 set 1990.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. *Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996*. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 16 out. 1996.

BRASIL. *Lei nº. 9784, de 29 de janeiro de 1999*. Regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal. *Diário Oficial da União*, Brasília, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Carcinoma de pulmão de células não pequenas: condutas do INCA-MS*. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p. 485-492, out./dez. 2002

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria nº 2510 do Gabinete do Ministro, de 19 de dezembro de 2005*. Institui a Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde – CPGT – *Diário Oficial da União*, Brasília, 2005.

BRASIL. *Emenda Constitucional nº, 49*. Altera a redação da alínea b e acrescenta alínea e ao inciso xxiii do caput do art, 21 e altera a redação do inciso V do caput do art, 177 da Constituição Federal para excluir do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos

médicos, agrícolas e industriais, Diário Oficial da União, Brasília, 2006. (BRASIL, 2006a)

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria nº 152 de 19 de janeiro de 2006*. Institui o fluxo para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, 2006. (BRASIL, 2006b)

BRASIL. *Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011*. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União, Brasília, 2011. (BRASIL, 2011a)

BRASIL. *Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011*. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 2011. (BRASIL, 2011b)

BRASIL. Tribunal de Contas da União – TCU. Política Nacional de Atenção Oncológica/Tribunal de Contas da União; Relator Ministro José Jorge – Brasília: TCU, Secretaria de Fiscalização e Avaliação de Programas de Governo, 2011.132p.(BRASIL, 2011c)

BRASIL. *Decreto nº 7.797, de 30 de agosto de 2012*. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, 2012. (BRASIL, 2012a)

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Especial Tuberculose. 2012, 42, março, 12 p. (BRASIL, 2012c)

BRASIL. *Portaria nº 600 de 26 de junho de 2012*. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Diário Oficial da União, Brasília, 2012. (BRASIL, 2012b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa nº 338 de 21 de outubro de 2013. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, contratados a partir de 1º de janeiro de 1999; fixa as diretrizes de atenção à saúde; revoga as Resoluções Normativas - RN nº 211, de 11 de janeiro de 2010, RN nº 262, de 1 de agosto de 2011, RN nº 281, de 19 de dezembro de 2011 e a RN nº 325, de 18 de abril de 2013; e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 2013.

BRASIL. *Portaria nº 7 de 22 de abril de 2014*. Torna pública a decisão de incorporar o PET-TC no estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas potencialmente ressecável no Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União, Brasília, 2014. (BRASIL, 2014a)

BRASIL. *Portaria nº 8 de 22 de abril de 2014*. Torna pública a decisão de incorporar o PET-TC na detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável no Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União, Brasília, 2014. (BRASIL, 2014b)

BRASIL. *Portaria nº 9 de 22 de abril de 2014*. Torna pública a decisão de incorporar o PET-TC no estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do linfoma de

Hodgkin e linfoma não Hodgkin no Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União, Brasília, 2014. (BRASIL, 2014c)

BRASIL. *Portaria nº 957 de 29 de setembro de 2014*. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Diário Oficial da União, Brasília, 2014. (BRASIL, 2014d)

BRASIL. *Portaria nº 1.340 de 01 de dezembro de 2014*. Inclui procedimento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS. Diário Oficial da União, Brasília, 2014. (BRASIL, 2014e)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e de Insumos estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia: *Diretrizes Metodológicas. Diretriz de Avaliação Econômica/ Secretaria de Ciência, Tecnologia e de Insumos estratégicos*. Departamento de Ciência e Tecnologia – 2ªed. – Brasília: Ministério da Saúde. 2014. 132 p. (BRASIL, 2014f)

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: *incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2015. Disponível em:<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp>. Acessado em 26 de dezembro de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública*. Boletim Epidemiológico. 47 (13), 2016, 15 p.

BRIGGS, A. H.; SCULPHER, M.; BUXTON, M. *Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis*. Health economics, 1994, 3: 95-104,

BRIGGS, A.H.; GRAY, A.M. *Handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions*. BMJ 1999; 319:635-8.

BRIGGS, A.H. New methods of analysing cost effectiveness. *Value of information analyses must be integrated into the process of commissioning primary research*. BMJ 2007; 335: 622-3.

BRITISH THORACIC SOCIETY. Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. *British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy*. Thorax. 2001 Mar; 56 Suppl 1:i1-21.

BROUWER, W.B.; NIESSEN, L.W.; POSTMA, M. J. et al. *Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses*. BMJ. 2005 Aug 20; 331 (7514):446-8.

BRUNELLI, A.; SOCCI, L.; REFAI, M. et al. *Quality of life before and after major lung resection for lung cancer: a prospective follow-up analysis*. Ann. Thorac. Surg. 2007 Aug; 84 (2):410-6.

BRUNELLI A, SALATI M. *Preoperative evaluation of lung cancer: predicting the impact of surgery on physiology and quality of life*. Curr. Opin. Pulm. Med. 2008 Jul; 14 (4):275-81.

BUNYAVIROCH, T.; COLEMAN, R.E. *PET evaluation of lung cancer*. J Nucl Med. 2006 Mar; 47(3):451-69.

- CAETANO, R.; PEREGRINO, A.A.F.; COELHO, C.D. et al. *Síntese das Avaliações Tecnológicas sobre PET realizadas por Agências Internacionais de ATS na área de Oncologia*. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS. Relatório de Pesquisa nº1. Projeto Avaliação Tecnológica da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET): Revisão Sistemática e Proposta de Estudo, agosto 2004, 319 p.
- CAETANO, R.; PEREGRINO, A.A.F.; COELHO, C.D. et al. *Acurácia Diagnóstica da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET): Revisão Sistemática sobre Estudos de Custo-efetividade no Carcinoma Pulmonar*. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS. Relatório de Pesquisa nº 5, Projeto Avaliação Tecnológica da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET): Revisão Sistemática e Proposta de Estudo, maio 2005, 74p.
- CAETANO, R.; FAVORETO, C.A.O.; BASTOS, C.R.G. et al. *Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento do melanoma maligno*. 2009. (CAETANO et al, 2009a)
- CAETANO, R.; FAVORETO, C.A.O.; BASTOS, C.R.G. et al. *Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento do linfoma maligno*. 2009. (CAETANO et al, 2009b)
- CAETANO, R.; FAVORETO, C.A.O.; BASTOS, C.R.G. et al. *Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento dos cânceres de mama*. 2009. (CAETANO et al, 2009c)
- CAETANO, R.; FAVORETO, C.A.O.; BASTOS, C.R.G. et al. *Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento do câncer de pulmão*. 2009. (CAETANO et al, 2009d)
- CAETANO, R.; FAVORETO, C.A.O.; FORTES, C.P.D.D. et al. *Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento dos cânceres de colon e reto*. 2009. (CAETANO et al, 2009e)
- CAETANO, R.; FAVORETO, C.A.O.; FORTES, C.P.D.D. et al. *Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento do câncer de esôfago*. 2009. (CAETANO et al, 2009f)
- CAETANO, R.; FAVORETO, C.A.O.; FORTES, C.P.D.D. et al. *Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento dos cânceres de cabeça e pescoço*. 2009. (CAETANO et al, 2009g)
- CAETANO, R.; BIZ A.N.; SCHLUCKEBIER, L.F. et al. *Análise de Custo-efetividade do Uso da 18FDG-PET/TC na Detecção de Recorrência Hepática Metastática do Câncer Colo-retal*. 2013. (CAETANO, 2013b)
- CAETANO, R.; BIZ A.N.; SILVA, RM. et al. *Análise de Custo-efetividade do Uso da 18FDG-PET/TC na Detecção de Recorrência do Câncer Diferenciado de Tireoide*. 2013. (CAETANO, 2013c)
- CAETANO, R.; SCHLUCKEBIER, L.F.; BIZ, A.N. et al. *Análise de Custo-efetividade do Uso da 18FDG-PET/TC no Estadiamento do Câncer Pulmonar de Células Não Pequenas*. 2013. (CAETANO, 2013a)
- CAETANO, R.; SCHLUCKEBIER, L.F.; BIZ, A.N. et al. *Análise dos custos do procedimento PET-TC com 18 F-FDG na perspectiva do SUS provedor: estudo em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro, Brasil*. Cad. Saúde Pública, Feb 2014, Rio de Janeiro, 30(2):379-392.

- CAI, Y.; FU, X.; XU, Q. et al. *Thoracoscopic Lobectomy versus Open Lobectomy in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis*. PLoS ONE 8(12): e82366.
- CAIRNS, J. *Developments in discounting: With special reference to future health events*. Resource and Energy Economics 28 (2006) 282–297.
- CALLISTER, M.E.J; BALDWIN, D.R.; AKRAM, A.R. et al. *British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules*. Thorax 2015; 70: ii1–ii54.
- CAMPOLINA AG, CICONELLI RM. *Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde*. Rev Panam Salud Publica. 2006; 19(2): 128-136.
- CAO, J.Q.; RODRIGUES, G.B.; LOUIE, A.V. et al. *Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Positron-Emission Tomography in Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer and Management of Solitary Pulmonary Nodules*. Clinical Lung Cancer, May 2012, 13(3):161–170.
- CAO, C.; ZHU, Z.H.; YAN, T.D.; et al. *Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small-cell lung cancer: a propensity score analysis based on a multi-institutional registry*. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;44(5):849-54.
- CAO, C.; DAVID, S.; CHANDRAKUMAR, D. et al. *Meta-analysis of intentional sublobar resections versus lobectomy for early stage non-small cell lung cancer*. Ann. Cardiothorac. Surg. 2014 Mar; 3(2): 134–141.
- CAPALBO, E.; PELI, M.; LOVISATTI, M. et al. *Trans-thoracic biopsy of lung lesions: FNAB or CNB? Our experience and review of the literature*. Radiol. Med. (2014) 119:572–594
- CARDOSO, L.V.; JÚNIOR, A.S.S. *Aplicação clínica da TC e biópsia transtorácica percutânea guiada por TC em pacientes com nódulos pulmonares indeterminados*. J. Bras. Pneumol. 2014; 40(4):380-388.
- CARR, S.R.; SCHUCHERT, M.J.; PENNATHUR, A. et al. *Impact of tumor size on outcomes after anatomic lung resection for stage 1A non-small cell lung cancer based on the current staging system*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012 Feb; 143 (2):390-7.
- CARRAZAI, E.H.; ANDREOSI, M. GONZALEZ, F.M. et al. *Biópsia pulmonar percutânea guiada por tomografia computadorizada: dados de um hospital*. Radiol. Bras. 2006, 39 (4):277-282.
- CHANG, C.Y.; TZAO, C.; LEE, S.C. et al. *Incremental value of integrated FDG-PET/CT in evaluating indeterminate solitary pulmonary nodule for malignancy*. Mol. Imaging Biol. 12(2):204-209, 2010.
- CHOJECKI D., DENNETT L. *Health technology assessment on the net: a guide to internet sources of information*. IHE report, 16th edition, April 2015.
<http://www.ihe.ca/publications/health-technology-assessment-on-the-net-2015>
- CHOJNIK, R.; ISBERNER, R.K.; VIANA, L.M. et al. *Computed tomography guided needle biopsy: experience from 1,300 procedures*. Sao Paulo Med J. 2006 Jan, 5; 124 (1):10-4.

- CLAXTON, K.; PAULDEN, M.; GRAVELLE, H. et al. *Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies*. Health Econ. 2011 Jan; 20 (1):2-15
- CLAXTON, K.; MARTIN, S.; SOARES, M. et al. *Methods for the Estimation of the NICE Cost Effectiveness Threshold. CHE Research Paper 81*. Centre For Health Economics. University of York; 2013. Disponível em: [https://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/CHERP81_methods_estimation_NICE_costeffectiveness_threshold_\(Nov2013\).pdf](https://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/CHERP81_methods_estimation_NICE_costeffectiveness_threshold_(Nov2013).pdf). Acessado em 01 de junho de 2015.
- CLEEMPUT, I.; CAMBERLIN, C.; VAN DER BRUEL, A. et al. *Methodology for calculating a country's need for positron emission tomography scanners*. International Journal of Technology Assessment in Health Care, (2008), 24:1: 20–24.
- COLEY, S.M.; CRAPANZANO, J.P.; SAGI, A. FNA, *Core Biopsy, or Both for the Diagnosis of Lung Carcinoma: Obtaining Sufficient Tissue for a Specific Diagnosis and Molecular Testing*. Cancer Cytopathol. 2015 May; 123 (5):318-26.
- CONNOR, S.; DYER, J.; GUEST, P. *Image-guided automated needle biopsy of 106 thoracic lesions: a retrospective review of diagnostic accuracy and complication rates*. Eur Radiol 2000; 10(3):490–494
- CORDASCO, E.M.JR; MEHTA, A.C.; AHMAD, M. *Bronchoscopically induced bleeding. A summary of nine years' Cleveland clinic experience and review of the literature*. Chest 1991; 100: 1141–7, apud Du RAND, A.; BLAIKLEY, J.; BOOTON, R. et al. *British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE*. Thorax. 2013 Aug; 68 Suppl 1:i1-i44.
- COVEY, A.M.; GANDHI, R.; BRODY, L.A. et al. *Factors associated with pneumothorax and pneumothorax requiring treatment after percutaneous lung biopsy in 443 consecutive patients*. J Vasc Interv Radiol. 2004 May; 15(5):479-83.
- COYLE, D.; DRUMMOND, M.F. *Analyzing differences in the costs of treatment across centers within economic evaluations*. Int J Technol Assess Health Care. 2001 Spring; 17 (2):155-63.
- CRINÒ, L.; WEDER, W.; van MEERBEECK, J. et al. *Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2010 May; 21 Suppl 5:v103-15.
- CROFT, D.R.; TRAPP, J.; KERNSTINE, K. et al. *FDG-PET imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence*. Lung Cancer 2002, 36:297-301.
- CRONIN, P.; DWAMENA, B.A.; KELLY, A.M. et al. *Solitary pulmonary nodules: Meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy*. Radiology, 2008. 246: 772-782.
- CUMMINGS, S. R.; LILLINGTON, G.A.; RICHARD, R.J. *Managing Solitary Pulmonary Nodules. The Choice of Strategy is a "Close Call"*. Am.Rev. Respir. Dis. 1986,134: 453-460.
- D'ADDARIO, G.; FELIP, E. *Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann. Oncol. 2008; 19 Suppl.2:ii39-40.

- DALL BELLO, A.G.; SEVERO, C.B.; OLIVEIRA, F.D.E.M. et al. *Histoplasmosis presenting with multiple pulmonary nodules. A case mimicking radiological features of pulmonary metastasis.* Rev Inst Med Trop São Paulo. 2013; 55(3).
- DALLI, A.; SEN, H.S.; COSKUNSEL, M. et al. *Diagnostic value of PET/CT in differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules.* J BUON. 2013 Oct-Dec; 18 (4):935-41.
- de KONING, H.J.; MEZA, R.; PLEVITIS, S.K. et al. *Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U,S, Preventive Services Task Force,* Ann. Intern. Med., 2014 Mar 4;160(5):311-20.
- DEGIRMENCI, B.; WILSON, D.; LAYMON, C.M. et al. *Standardized uptake value-based evaluations of solitary pulmonary nodules using F-18 fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography.*Nucl Med Commun. 2008 Jul;29 (7):614-22.
- DELBEKE, D.; COLEMAN, R.E.; GUIBERTEAU, M.J. et al. *Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT.* J Nucl Med 2006;47:885-895.
- DEPPEN, S.; PUTNAM, J.B.JR; ANDRADE, G. et al. *Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease.* Ann Thorac Surg. 2011 Aug; 92(2):428-32; discussion 433.
- DEPPEN, S.; BLUME, J.D.; KENSINGER, C.D. et al. *Accuracy of FDG-PET to Diagnose Lung Cancer in Areas With Infectious Lung Disease. A Meta-analysis.*JAMA. 2014a; 312 (12):1227-1236.
- DEPPEN, S.A.; DAVIS, W.T.; GREEN, E.A. et al. *Cost-effectiveness of initial diagnostic strategies for pulmonary nodules presenting to thoracic surgeons.* Ann Thorac Surg. 2014b Oct; 98 (4):1214-22
- DETTERBECK, F.C.; FALEN, S.; RIVERA, M.P. et al. *Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses,* Chest, 2004 Jun;12
- DEVARAJ, A.; COOK, G.J.; HANSELL, D.M. *PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems.* Clin. Radiol. 2007 Feb;62 (2):97-108.
- DIETLEIN, M.; WEBER, W.; GANDJOUR, A. et al. *Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on cost reimbursement in Germany.* Eur J Nucl Med. 2000 Oct; 27(10):1441-56.
- DIETLEIN, M.; SCHICHA, H. *Lifetime follow-up care is necessary for all patients with treated thyroid nodules.* Eur J Endocrinol. 2003 Mar; 148(3):377-9.
- DRUMMOND, M.; PANG, F. *Transferability of economic evaluation results.* In: DRUMMOND M; McGUIRE A. (orgs.). Economic Evaluation in health care.Merging theory with practice.Oxford University Press.Nova York, 2001.Chapter 11, p.256-276.
- DRUMMOND, M.F.; SCULPHER, M.J.; TORRANCE, G.W. et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.*Third Edition.Oxford University Press.2006.
- Du RAND, A.; BLAIKLEY, J.; BOOTON, R. et al. *British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE.* Thorax. 2013 Aug; 68 Suppl 1:i1-i44

- Du TOIT, R.; SHAW, J.A.; IRUSEN, E.M. et al. *The diagnostic accuracy of integrated positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of pulmonary mass lesions in a tuberculosis-endemic area.* S Afr Med J. 2015 Nov 5;105 (12):1049-52.
- ERASMUS, J.J.; CONNOLLY, J.E.; McADAMS, H.P. et al. *Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions.* Radiographics. 2000 Jan-Feb; 20 (1):43-58.
- ETTINGER, D.S.; AKERLEY, W.; BEPLER, G. *Non-Small Cell Lung Cancer.* J Natl Compr Canc Netw 2010; 8: 740-801
- FACCIOLONGO, N.; PATELLI, M.; GASPARINI, S. et al. *Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies.* Monaldi Arch Chest Dis 2009; 71: 8–14, apud Du RAND, A.; BLAIKLEY, J.; BOOTON, R. et al. *British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE.* Thorax. 2013 Aug; 68 Suppl 1:i1-i44.
- FATURETO, M.C.; CORREIA, D.; SILVA, M.B.O. et al. *Pulmonary schistosomotic nodule simulating neoplasia: case report.* Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2003, 36: 735-737.
- FERRAZ, D.M. *Ultrassonografia endobrônquica – EBUS- O que ele promete?* Pulmão RJ, 2014, 23 (1):10-15.
- FIGUEIREDO, V.R.; JACOMELLI, M.; RODRIGUES, A.J. et al. *Estado atual e aplicabilidade clínica da punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico.* Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2013, 39(2), 226-237.
- FINKLER, S.A. *The distinction between cost and charges.* Ann. Intern. Med. 1982 Jan;96(1):102-9.
- FISCHER, B.M.; MORTENSEN, J.; HØJGAARD, L. *Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review.* Lancet Oncol. 2001 Nov; 2(11):659-66.
- FREIMAN, M.R.; CLARK, J.A.; SLATORE, C.G. et al. *Patients' Knowledge, Beliefs, and Distress Associated with Detection and Evaluation of Incidental Pulmonary Nodules for Cancer: Results from a Multicenter Survey.* J. Thorac. Oncol. 2016 May;11(5):700-8.
- GAMBHIR, S.S.; SHEPHERD, J.E.; SHAH, B.D. et al. *Analytical decision model for the cost effective management of solitary pulmonary nodules.* J Clin Oncol 1998;16 : 2113-25.
- GINSBERG, R.J.; RUBINSTEIN, L.V. *Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer.* Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg. 1995 Sep; 60 (3):615-22; discussion 622-3.
- GODOY, M.C.; NAIDICH, D.P. *Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheal adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management.* Radiology, 2009; 253 (3): 606 – 622
- GOLD, M.R.; PATRICK, D.L. TORRANCE, G.W. et al. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine.* New York, NY: Oxford University Press; 1996.
- GOODMAN, C.S. *HTA 101 - Introduction to health technology assessment.* Journal of the American College of Radiology, 2004, Vol, 6, The Lewin Group, May.

- GOPALDAS, R.R.; BAKAEEN, F.G.; DAO, T.K. et al. *Video-assisted thoracoscopic versus open thoracotomy lobectomy in a cohort of 13,619 patients*. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89 (5):1563 – 1570 [published correction appears in *Ann Thorac Surg*. 2011; 92 (3):1162]
- GOULD, M.K.; DONINGTON, J.; LYNCH, W.R. et al. *Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May; 143 (5 Suppl):e93S-120S.
- GOULD, M.K.; FLETCHER, J.; IANNETTONI, M.D. et al. *A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules*. *Chest*, 2007; 131 (2): 383 – 388.
- GOULD, M.K.; MACLEAN, C.C.; KUSCHNER, W.G. et al. *Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis*. *JAMA*. 2001 Feb 21; 285 (7):914-24.
- GOULD, M.K.; SANDERS, G.D.; BARNETT, P.G. et al. *Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules*. *Ann Intern Med* 2003; 138 (9):724-735.
- GRAVELLE, H.; SMITH, D. *Discounting for health effects in cost-benefit and cost-effectiveness analysis*. *Health Economics* 2001, 10(7):587–599.
- GUIMARÃES, M.D.; FONTE, A.C.; ANDRADE, M.Q. et al. *Biópsias de lesões pulmonares com agulha grossa guiadas por tomografia computadorizada: a experiência de um centro oncológico*. *Radiol. Bras*. 2011; 44(2): 75-80.
- GUIMARÃES, M.D.; MARCHIORI, E.; HOCHHEGGER, B. et al. *CT-guided biopsy of lung lesions: defining the best needle option for a specific diagnosis*. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014; 69 (5):335-40. (GUIMARÃES et al, 2014b)
- GUIMARÃES, N.A.; PEREIRA, J.C.; OLIVEIRA, M.I. *Cirurgia Torácica Minimamente Invasiva – Ressecções pulmonares Cirurgia Torácica Vídeo Assistida*. *Pulmão RJ* 2014; 23 (1):16-19. (GUIMARÃES, N. et al, 2014)
- GUPTA, N.C.; FRANK, A.R.; DEWAN, N. et al. *Solitary pulmonar nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose*. *Radiology* 1992; 184:441–444.
- HARDERS, S.W.; MADSEN, H.H.; HJORTH AUG, K. et al. *Characterization of pulmonary lesions in patients with suspected lung cancer: computed tomography versus [¹⁸F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography*. *Cancer Imaging*. 2012 Oct 16;12 : 437-46.
- HASHIMOTO, Y.; TSUJIKAWA, T.; KONDO, C. et al. *Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with ¹⁸F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5*. *J Nucl Med*. 2006; 47 (3):426-31.
- HERMAN, P.G.; HESSEL, S.J. *The diagnostic accuracy and complications of closed lung biopsies*. *Radiology*. 1977; 125 (1):11-4.
- HIGASHI, K.; UEDA, Y.; YAGISHITA, M. et al. *FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer*. *J Nucl Med*. 2000; 41: 85–92.
- HIGUCHI, M. YAGINUMA YONECHI, A. et al. *Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy*

for clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014, 9:88.

HIRAI, S.; HAMANAKA, Y.; MITSUI, N. et al. *Role of video-assisted thoracic surgery for the diagnosis of indeterminate pulmonary nodule*. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2006;12: 388–92

HIRAKI, T.; MIMURA, H.; GOBARA, H. et al. *CT fluoroscopy-guided biopsy of 1,000 pulmonary lesions performed with 20-gauge coaxial cutting needles: diagnostic yield and risk factors for diagnostic failure*. *Chest*. 2009 Dec; 136 (6):1612-7.

HOWINGTON, J. A.; BLUM, M. G.; CHANG, A.C. et al. *Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May; 143 (5 Suppl):e278S-313S.

HUANG, C.T.; HO, C.C.; TSAI, Y.J. et al. *Factors influencing visibility and diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound in peripheral pulmonary lesions*. *Respirology* 2009; 14: 859-64.

HUMPHREY, L.L., DEFFEBACH, M.; PAPPAS, M. et al, *Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation*, *Ann Intern Med*, 2013 Sep 17;159(6):411-20

HUSBAND, J.E.; PADHANI, A.R.; RADIOLOGISTS R. CO. *Recommendations for Cross-Sectional Imaging in Cancer Management: Royal College of Radiologists*. 2006. Disponível em:

http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/Cross_Sectional_Imaging_12.pdf.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. *Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060; Projeção da população das Unidades da Federação por sexo e idade 2000-2030*. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. Disponível em:

ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2014/notastecnicas.pdf Acesso em: 01dez.2015

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. *Contas Nacionais – PIB 2015. 2016a*. Disponível em:

ftp://ftp.ibge.gov.br/Contas_Nacionais/Contas_Nacionais_Trimestrais/Comentarios/pib-vol-val_201504comentarios.pdf. Acesso em 03mar.2016

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. *PIB per capita Brasil: 2009 – 2015. 2016b*. Disponível em: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita.html>. Acesso em 01 de abril de 2016.

INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO – ICESP. *Manual de Condutas em Oncologia*. 2010. São Paulo- SP.

INTERNATIONAL NETWORK OF AGENCIES FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (INAHTA), 2014, Disponível em: <<http://www.inahta.org/hta-tools-resources/>> Acesso em: 5 de fevereiro de 2014.

JEONG, S.Y.; LEE, K.S.; SHIN, K.M. et al. *Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules*. *Lung Cancer*. 2008 Aug; 61 (2):186-94

- JEONG, Y.J.; LEE, K.S.; JEONG, S.Y. et al. *Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash-in and washout features at dynamic multi-detector row CT*. *Radiology*, 2005 Nov; 237(2):675-83
- JIMENEZ, M.F.; SPANISH VIDEO-ASSISTED THORACIC SURGERY STUDY GROUP. *Prospective study on video-assisted thoracoscopic surgery in the resection of pulmonary nodules: 209 cases from the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19 (5): 562-5
- JONES, T. *The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging*. *Eur J Nucl Med*, 23 (2): 207-211, Feb. 1996.
- KAGNA, O.; SOLOMONOV, A.; KEIDAR, Z. et al. *The value of FDG-PET/CT in assessing single pulmonary nodules in patients at high risk of lung cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jun; 36 (6):997-1004
- KEITH, C.J.; MILES, K.A.; GRIFFITHS, M.R. et al. *Solitary pulmonary nodules: accuracy and cost-effectiveness of sodium iodide FDG-PET using Australian data*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Aug; 29(8):1016-23
- KENT, M.; WANG, T.; WHYTE, R.; et al. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97(1):236-42.
- KHANKAN, A.A.; AL-MUAIKEEL, M.; KRYNYCKYI, B.R. *Image-guided percutaneous transthoracic biopsy in lung cancer-- emphasis on CT-guided technique*. *J Infect Public Health*. 2012 Dec; 5 Suppl 1:S22-30
- KIM, S.C.; MACHAC, J.; KRYNYCKYI, B.R. et al. *Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography for evaluation of indeterminate lung nodules: assigning a probability of malignancy may be preferable to binary readings*. *Ann Nucl Med*. 2008 Apr; 22 (3):165-70.
- KIM, S.K.; ALLEN-AUERBACH, M.; GOLDIN, J. et al. *Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions*. *J Nucl Med*. 2007 Feb; 48 (2):214-20.
- KIRBY, T.J.; MACK, M.J.; LANDRENEAU, R.J.; RICE, T.W. *Lobectomy--video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial*. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 109 (5):997-1001.
- KLEIN, J.S.; SALOMON, G.; STEWART, E.A. *Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients*. *Radiology* 1996; 198:715-720
- KLEIN, J. S.; ZARKA, M.A. *Transthoracic needle biopsy*. *Radiol Clin North Am* 2000; 38 (2):235-266
- KLOK, R.M.; POSTMA, M.J. (2004) *Four quadrants of the cost effectiveness plane: some considerations on the south-west quadrant*. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 4:6, 599-601.
- KOSUDA, S.; ICHIHARA, K.; WATANABE, M. et al. *Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of chest 2-fluoro-2-D-[(¹⁸F)]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary nodules (non-small cell lung carcinoma) in Japan*. *Chest* 2000; 117:346-53.
- KRISTENSEN, F.B.; SIGMUND, H. (ed.) *Health Technology Assessment Handbook Copenhagen: Danish Centre for Health Technology Assessment, National Board of Health*, 2007

- LACASSE, Y.; WONG, E.; GUYATT, G.H. et al. *Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis*. Thorax. 1999 Oct; 54 (10):884-93.
- LAL, H. NEYAZ, Z.; NATH, A. et al. *CT-Guided Percutaneous Biopsy of Intrathoracic Lesions*. Korean J Radiol. 2012; 13(2):210–226.
- LANDRENEAU, R. J.; MACK, M.J.; DOWLING, R.D. et al. *The role of thoracoscopy in lung cancer management*. Chest. 1998 Jan; 113 (1 Suppl):6S-12S.
- LANGER, A. *A systematic review of PET and PET/CT in oncology: a way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner?* BMC Health Serv Res. 2010 Oct 8;10: 283.
- LARDINOIS, D.; WEDER, W.; HANY, T.F. et al. *Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography*. N Engl J Med. 2003 Jun 19; 348 (25):2500-7.
- LASPAS, F.; ROUSSAKIS, A.; EFTHIMIADOU, R. et al. *Percutaneous CT-guided fine-needle aspiration of pulmonary lesions: Results and complications in 409 patients*. J Med. Imaging Radiat. Oncol. 2008 Oct; 52(5):458-62.
- LAURENT, F.; LATRABE, V.; VERGIER, B. et al. *CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm: results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle*. Clin Radiol 2000; 55:281–287 , apud SCHREIBER, G.; McCRORY, D.C. *Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence*. CHEST, 2003 Jan; 123 (1 Suppl):115S-128S.
- LEEF, J. L.; KLEIN, J.S. *The solitary pulmonary nodule*. Radiol Clin North Am, 2002; 40:123-143.
- LEJEUNE, C.; AL ZAHOURI, K.; WORONOFF-LEMSI, M.C. et al. *Use of a decision analysis model to assess the medicoeconomic implications of FDG PET imaging in diagnosing a solitary pulmonary nodule*. Eur J Health Econ 2005, 6(3):203-214.
- LI, H.; BOISELLE, P.M.; SHEPARD, J.O. et al. *Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules*. AJR Am J Roentgenol 1996; 167:105–109
- LI, Y.; Su, M.; Li, F. et al. *The value of ¹⁸F-FDG-PET/CT in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules in areas with a high incidence of tuberculosis*. Ann Nucl Med. 2011 Dec; 25(10):804-11.
- LI, Z.; LIU. H.; LI. L. *Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for stage I lung cancer: A meta-analysis of long-term outcomes*. Exp Ther Med. 2012;3 (5):886-892.
- LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER. *Relatório Epidemiológico: 2005 a 2009*. - Curitiba: LPCC, 2011. 95 p.: il.
- LIMWATTANANON, S. *Handling uncertainty of the economic evaluation result: sensitivity analysis*. J. Med. Assoc. Thai. 2008 Jun; 91 Suppl 2:S59-65.
- LOSCERTALES, J.; VALENZUELA, F.Q.; CONGREGADO, M.; et al. *Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy: Results in Lung Cancer*. J Thorac Dis 2010; 2: 29-35.

- LOSCERTALES, M.C.; ARJONA, J.C.G.; MERCHÁN, R.J. et al. [Usefulness of video-assisted thoracoscopy for the diagnosis of solitary pulmonary nodules]. [Article in Spanish]. Arch Bronconeumol. 2002 Sep;38(9):415-20.
- LU, B.; SUN, L.X.; YAN, X. et al. *Decision-tree analysis for cost-effective management of solitary pulmonary nodules in China*. World J Meta-Anal 2014; In press.
- LUCAS PRADO C.C. *A adoção do limite custo-efetividade na incorporação de tecnologias no SUS – O que se pode esperar*. Gestão e Saúde, Brasília, DF. Brasil, p. 3127-3149, jul. 2015. Disponível em: <http://gestaoesaude.unb.br/index.php/gestaoesaude/article/view/1429>>. Acesso em: 30 Abril 2016.
- LUCIDARME, O.; HOWARTH, N.; FINET, J.F. et al. *Intrapulmonary lesions: percutaneous automated biopsy with a detachable, 18-gauge, coaxial cutting needle*. Radiology. 1998 Jun; 207(3):759-65.
- MACK, M.J.; HAZELRIGG, S.R.; LANDRENEAU, R.J. et al. *Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule*. Ann Thorac Surg. 1993; 56 (4):825-830.
- MACMAHON, H.; Austin, J.H.M.; GAMSU, G. et al. *Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society*, Radiology, 2005; 237 (2): 395 – 400.
- MAFFIONE, A.M.; GRASSETTO, G.; RAMPIN, L. et al. *Molecular imaging of pulmonary nodules*. AJR Am J Roentgenol. 2014, Mar; 202(3):W217-23.
- MANHIRE, A.; CHARIG, M.; CLELLAND, C. et al. *Guidelines for radiologically guided lung biopsy*. Thorax. 2003; 58(11): 920–936.
- MARCHEVSKY, A.M.; CHANGSRI, C.; GUPTA, I. et al. *Frozen section diagnoses of small pulmonary nodules: accuracy and clinical implications*. Ann Thorac Surg. 2004; 78 (5): 1755 – 1759
- MARTINS, R.C.; ALMEIDA, S.A.; SICILIANO, A.A. et al. *Value of [¹⁸F]-FDG-PET/CT as a predictor of cancer in solitary pulmonary nodule*. J Bras Pneumol. 2008; 34(7):473-80.
- MAZZONE, P.J.; OBUCHOWSKI, N. FU, A.Z. et al. *Quality of life and healthcare use in a randomized controlled lung cancer screening study*. Ann Am Thorac Soc. 2013 Aug; 10 (4):324-9
- MCKENNA JR, R.J.; HOUCK, W.; FULLER, C.B. *Videoassisted thoracic surgery lobectomy: Experience with 1,100 cases*. Ann Thorac Surg 81:421-425, 2006.
- MELO, C.B.de C.; PERFEITO, J.A.J.; DAUD, D.F. et al. *Análise e validação de modelos probabilísticos de malignidade de nódulo pulmonar solitário em uma população no Brasil*. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2012, 38(5), 559-565.
- MEMOLI, J.S.W.; NIETERT, P.J.; SILVESTRI, G.A. *Meta-analysis of Guided Bronchoscopy for the Evaluation of the Pulmonary Nodule*. CHEST 2012; 142(2):385–393.
- MIDTHUN, D.E. *Solitary pulmonar nodule: time to think small*. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2000, 6:364-70.

- MILES, K.A. *An approach to demonstrating cost-effectiveness of diagnostic imaging modalities in Australia illustrated by positron emission tomography*. *Australas Radiol* 2001; 45: 9–18.
- MONTAZERI, A.; GILLIS, C.R.; MCEWEN, J. *Quality of life in patients with lung cancer: a review of literature from 1970 to 1995*. *Chest*. 1998 Feb;113 (2):467-81.
- MORA, P. A. R. *Análise de Sobrevida em Pacientes com Câncer de Pulmão / Paulo Alexandre Ribeiro Mora* – Rio de Janeiro: UFRJ/NESC, 2004. xv, 102f.: il.; 29,7 cm.
- MOYER, V, A. *Screening for lung cancer: U.S.Preventive Services Task Force recommendation statement*, *Ann Intern Med*, 2014 Mar 4; 160(5):330-8
- MURRMANN, G.B.; van VOLLENHOVEN, F.H.; MOODLEY, L. *Approach to a solid solitary pulmonary nodule in two different settings-"Common is common, rare is rare"*. *J Thorac. Dis*. 2014 Mar;6(3):237-48.
- NAIDICH, D.P., BANKIER, A.A.; MacMAHON, H. et al. *Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society*. *Radiology*, 2013; 266 (1): 304 – 317.
- NASHEF, S.A.; KAKADELLIS, J.G.; HASLETON, P.S. et al. *Histological examination of peroperative frozen sections in suspected lung cancer*. *Thorax*. 1993 Apr; 48(4):388-9.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology™ for Non small cell lung cancer* Cancer. Version 2.2014 Disponível in: <http://www.nccn.org/> Acesso em 04 de maio de 2014.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). *The diagnosis and treatment of lung cancer*. Issued: April 2011. NICE clinical guideline 121. Disponível em www.nice.org.uk/guidance/cg121. Acesso em 20 de fevereiro de 2012.
- NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM; CHURCH, T.R.; BLACK, W.C. et al. *Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer*. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368: 1980–1991.
- NEWHOUSE, J.P. *Medical care costs: how much welfare loss?* *J. Econ. Perspect*. 1992, Summer; 6(3):3-21.
- NOMORI, H., WATANABE, K.; OHTSUKA, T. et al. *Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images*. *Lung Cancer*. 2004 Jul; 45 (1):19-27.
- NOVAES, F.T.; CATANEO, D.C.; JUNIOR, R,L,R, et al. *Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida*. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(8):595-600
- OKADA, M.; NISHIO, W.; SAKAMOTO, T. et al. *Long-term survival and prognostic factors of five-year survivors with complete resection of non–small cell lung carcinoma*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2003;126: 558-62.
- ORLACCHIO, A.; SCHILLACI, O.; ANTONELLI, L. et al. *Solitary pulmonary nodules: morphological and metabolic characterisation by FDG-PET-MDCT*. *Radiol. Med*. 2007 Mar; 112(2):157-73.
- OST, D.; FEIN, A. *Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule*. *Am J. Respir. Crit. Care Med* 2000; 162: 782–787

- OST, D.; FEIN, A.M.; FEINSILVER, S.H. *The Solitary Pulmonary Nodule*. N.Engl. J.Med, 2003.348: 2535-2542.
- OST, D.E.; GOULD, M.K. *Decision making in patients with pulmonary nodules*. Am J Respir. Crit. Care Med. 2012 Feb 15; 185 (4):363-72.
- OTTO, S.; .., B.; FRIEDRICH, N. et al (2015) *Predictors of Technical Success and Rate of Complications of Image-Guided Percutaneous Transthoracic Lung Needle Biopsy of Pulmonary Tumors*. PLoS ONE 10(4): e0124947.
- PAONE, G.; NICASTRI, E.; LUCANTONI, G. et al. *Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions*. Chest. 2005; 128 (5): 3551 – 3557.
- PARK, J.S.; KIM, K.; CHOI, M.S.; et al. *Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for pathologic stage I non-small cell lung cancer: a comparative study with thoracotomy lobectomy*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg.2011; 44:32–8.
- PATEL, V.K.; NAIK, S.K.; NAIDICH, D.P. et al. *A Practical Algorithmic Approach to the Diagnosis and Management of Solitary Pulmonary Nodules Part 1: Radiologic Characteristics and Imaging Modalities*. Chest 2013; 143(3):825–839. (PATEL et al, 2013a)
- PATEL, V.K.; NAIK, S.K.; NAIDICH, D.P. et al. *A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm*. Chest. 2013; 143 (3):840-6. (PATEL et al, 2013b).
- PAUL, S.; ALTORKI, N.K.; SHENG, S.; et al. *Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139 (2):366-78.
- PAUL, S.; SEDRAKYAN, A.; CHIU Y.L. et al. *Outcomes after lobectomy using thoracoscopy vs thoracotomy: a comparative effectiveness analysis utilizing the Nationwide Inpatient Sample database*. Eur J Cardiothorac Surg. 2013; 43 (4):813-7.
- PAULS, S.; BUCK, A.K.; HALTER, G. et al. *Performance of integrated FDG-PET/CT for differentiating benign and malignant lung lesions-results from a large prospective clinical trial*. Mol Imaging Biol. 2008;10(2):121-8.
- PEREIRA, A.C.; SOUZA, B.F.; REDAELLI, D.R. et al. *Custo de Oportunidade: Conceitos e Contabilização*. Caderno de Estudos nº 02, São Paulo, FIPECAFI – Abril/1990.
- PERIGAUD, C.; BRIDJI, B.; ROUSSEL, J.C. et al. *Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography—computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 36 (2009) 731—736.
- PIERONI, J.P.; REIS, C.; SOUZA, J.O.B. *A indústria de equipamentos e materiais médicos, hospitalares e odontológicos: uma proposta de atuação do BNDES*. BNDES Setorial, n. 31, p. 185-226, 2010. Disponível em: http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set3105.pdf. Acesso em: 11 jan. 2014.
- PRIOLA, A.M.; PRIOLA, S.M; CATALDI, A.; et al. *Diagnostic accuracy and complication rate of CT-guided fine needle aspiration biopsy of lung lesions: a study based on the experience of the cytopathologist*. Acta Radiol.2010;51(5):527-33.

- QUAIA, E.; TONA, G.; GELAIN, F. et al. *Noninvasive diagnosis of solitary pulmonary lesions in cancer patients based on 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose avidity on positron emission tomography/computed tomography*. *Cancer*, 113 (11): 3213-3221, 2008.
- RICHARDSON, C.M.; POINTON, K.S.; MANHIRE, A.R.; et al. *Percutaneous lung biopsies: a survey of UK practice based on 5444 biopsies*. *Br. J. Radio*. 2002; 75: 731–5.
- RIVERA, M.P.; MEHTA, A.C.; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. *Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. *Chest*. 2007 Sep; 132 (3 Suppl):131S-148S.
- RIVERA, M.P.; MEHTA, A.C.; WAHIDI, M.M. *Establishing the diagnosis of lung cancer*. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013 May; 143 (5 Suppl):e142S-65S.
- RODRIGUES-SILVA, R.; GUERRA, R. J. A.; ALMEIDA, F.B. et al. *Dirofilaríase pulmonar humana no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: relato de um caso*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2004, 37(1):56-59.
- ROHREN, E.M.; TURKINGTON, T.G.; COLEMAN, R.E. *Clinical applications of PET in oncology*. *Radiology*. 2004; 231:305-332
- ROTH, K.; EAGAN, T.M.; ANDREASSEN, A.H. et al. *A randomized trial of endobronchial ultrasound guided sampling in peripheral lung lesions*. *Lung Cancer* 2011; 74 (2): 219- 225.
- SAAD, J.R.; ETHEL FILHO, J.; PRÓSPERO, J.D. et al. *Dirofilariose pulmonar – relato de um caso*. *Jornal de Pneumologia* 17: 90-93, 1991.
- SAHINER, I.; VURAL, G.U. *Positron emission tomography/computerized tomography in lung cancer*. *Quant. Imaging. Med. Surg*. 2014; 4 (3):195-206.
- SATHEKGE, M.M.; MAES, A.; POTTEL, H. et al. *Dual time-point FDG PET-TC for differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules in a TB endemic area*. *S Afr Med J*. 2010; 100 (9):598-601
- SCHREIBER, G.; McCRORY, D.C. *Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence*. *Chest* 2003; 123 (1, Suppl): 115S–128S
- SCHREVEENS, L.; LORENT, N.; DOOMS, C. et al. *The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer*. *Oncologist*. 2004; 9 (6):633-43.
- SCOTT, W.J.; ALLEN, M.S.; DARLING, G.; et al. *Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial*. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139 (4):976-81.
- SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). *Management of lung cancer*. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 137). [February 2014]. Acessado em 13 de março de 2014. Disponível em <http://www.sign.ac.uk>.
- SCULPHER, M.J, et al, *Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies*, *Health Technol Assess* 2004; 8 (49), 1-192.

- SEDRAKYAN, A.; van der MEULEN, J.; LEWSEY, J. et al. *Video assisted thoracic surgery for treatment of pneumothorax and lung resections: systematic review of randomised clinical trials*. *BMJ*, 2004; 329: 1008.
- SEVERENS, J.L.; MILNE, R.J. *Discounting Health Outcomes in Economic Evaluation: The Ongoing Debate*. *Value in Health* 2004, 7(4): 397-401.
- SEBRO, R.; APARICI, C.M.; HERNANDEZ-PAMPALONI, M. *FDG PET/CT evaluation of pathologically proven pulmonary lesions in an area of high endemic granulomatous disease*. *Ann Nucl Med*. 2013 May;27(4):400-5. doi: 10.1007/s12149-013-0695-7. Epub 2013 Feb 12.
- SEIDL, E.M.F.; ZANNON, C.M.L.C. *Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos*. *Cad. Saúde Pública* 2004; 20(2): 580-588
- SÊNECA. *Sobre a brevidade da vida*. Trad. Lúcia Sá Rebello; Ellen Itanajara Neves Vranas; Gabriel Nocchi Macedo. Porto Alegre: L&PM, 2006.
- SEVERENS, J.L.; MILNE, R.J. *Discounting health outcomes in economic evaluation: the ongoing debate*. *Value Health*. 2004 Jul-Aug;7(4):397-401.
- SHINOHARA, S.; HANAGIRI, T.; TAKENAKA M. et al, *Evaluation of undiagnosed solitary lung nodules according to the probability of malignancy in the American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines*. *Radiol Oncol*.2014 Jan 22; 48(1):50-5.
- SILVA, L.C.C.; HETZEL, J.L.; FELICETTI, J.C. et al. *Pneumologia: Princípios e Prática*. Rio de Janeiro: Ed. Artmed, 2012, p. 164-72.
- SILVESTRI, G.A.; GONZALEZ, A.V.; JANTZ, M.A. et al. *Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest*. 2013 May;143 (5 Suppl):e211S-50S.
- SIM, Y.T.; POON, F.W. *Imaging of solitary pulmonary nodule—a clinical review*. *Quant. Imaging Med. Surg*. 2013; 3(6):316-326.
- SIMOENS, S. *Health Economic Assessment: A Methodological Primer*. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2009, 6, 2950-2966.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA – SBPT. *Manual de condutas clínicas em câncer de pulmão*. Org. Guilherme Costa- São Paulo: AC Farmacêutica, 2013. 124 p.
- STEINFORT, D.P.; KHOR, Y.H.; MANSER, R.L. et al. *Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis*. *Eur Respir J* .2011; 37(4):902-910.
- STRAND, T.E.; ROSTAD, H.; MOLLER, B. et al. *Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients*. *Thorax* 2006;61: 710–715.
- SUGI, K.; NAWATA, K.; FUJITA, N. et al. *Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter*. *World J Surg* 1998; 22:290–4
- SUGI, K.; KANEDA, Y.; ESATO, K. *Video-assisted thoracoscopic lobectomy reduces cytokine production more than conventional open lobectomy*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 161–165.

- SWENSEN, S. J.; SILVERSTEIN, M.D.; ILSTRUP, D. M. et al. *The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules.* Arch Intern Med .1997; 157 (8): 849 - 855.
- TAKESHITA J, MASAGO K, KATO R, et al. AJR Am J Roentgenol. 2015 Jan; 204(1):29-34
- TAN, B.B.; FLAHERTY, K.R.; KAZEROONI, E.A. et al. *The Solitary Pulmonary Nodule*, CHEST 2003; 123:89S–96S.
- TANG, A.W.K.; MOSS, H.A.; ROBERTSON, R.J.H. *The solitary pulmonary nodule.* European Journal of Radiology 45 (2003) 69-77
- TEIXEIRA, B.C. de A.; MAHFOUZ, K.; ESCUISSATO, D.L. et al. *Leiomioma metastático benigno solitário: aspectos de imagem e achados anatomopatológicos.* J. bras. pneumol. São Paulo , 40 (2): 193-195, Apr.2014
- TOLOZA, E.R.; HARPOLE, L.; McCRORY, D.C. *Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer A Review of the Current Evidence.* CHEST 2003; 123:137S–146S.
- TOMASZEK, S. C.; CASSIVI, S.D.; SHEN, K.R; et al. Clinical outcomes of video-assisted thoracoscopic lobectomy. Mayo Clin Proc. 2009 Jun;84(6):509-13.
- TOMIYAMA, N.; YASUHARA, Y.; NAKAJIMA, Y. et al. *CT guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan.* Eur. J. Radiol. 2006; 59:60–64.
- TORGERSON, D.J.; RAFTERY, J. *Economic notes. Discounting.* BMJ.1999, Oct 2; 319 (7214):914-5.
- TORRES, A.; CZISCHKE POZO, C.; JARA, V. et al. *Nódulo pulmonary solitário.* Rev. Chilena de Cirurgia 2001, 54:375-79.
- TOWNSEND, D.W.; CARNEY, J.P.; YAP, J.T. et al. *PET/CT today and tomorrow.* J Nucl Med. 2004 Jan; 45 Suppl 1:4S-14S.
- TRUONG, M.T.; VISWANATHAN, C.; CARTER, B.W. et al. *PET/CT in the Thorax: Pitfalls.* Radiol Clin North Am. 2014 Jan; 52(1):17-25.
- TRUONG, M.T; SABLUFF, B.S.; KO, J.P. *Multidetector CT of solitary pulmonary nodules.* Radiol Clin North Am. 2010 Jan; 48(1):141-55.
- TSUKADA, H.; SATOU, T.; IWASHIMA, A. et al. *Diagnostic accuracy of CT-guided automated needle biopsy of lung nodules.* AJR Am J Roentgenol. 2000; 175:239–43
- TSUSHIMA, Y.; AOKI, J.; ENDO, K. *Whether and under what conditions FDG-PET might be cost-effective in evaluating solitary pulmonary nodules depicted on lung cancer screening in Japan.* Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 2003 Sep. 63(8):390-8.
- TSUSHIMA, Y.; ENDO, K. *Analysis models to assess cost effectiveness of the four strategies for the work-up of solitary pulmonary nodules.* Med Sci Monit. 2004 May; 10 (5):MT65-72. Epub 2004 Apr 28.
- TSUSHIMA, Y.; TATEISHI, U.; UNO, H. et al. *Diagnostic performance of PET/CT in differentiation of malignant and benign non-solid solitary pulmonary nodules.* Ann Nucl Med. 2008 Aug; 22(7):571-7.

- TUDDENHAM, W.J. *Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society*. AJR Am J Roentgenol. 1984 Sep;143 (3):509-17.
- UNG, Y.C.; MAZIAK, D.E.; VANDERVEEN, J.A. et al. *Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. A Systematic Review*. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1753 – 67
- VALK, P.E. et al. *Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology*. Nucl Med Biol. 1996; 2
- VAN DEN BRUEL, A. CLEEMPUTB, I.; AERTGEERTSA, B. et al. *The evaluation of diagnostic tests: evidence on technical and diagnostic accuracy, impact on patient outcome and cost-effectiveness is needed*. Journal of Clinical Epidemiology, 2007, 60: 1116-1122
- VANSTEENKISTE, J.F.; STROOBANTS, S.G.; DUPONT, P.J. et al. *FDGPET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localization of regional lymph node metastases? The Leuven Lung Cancer Group*. Eur. J. Nucl. Med. 1998; 25:1495–1501.
- VAN RENS, M.T.; ZANEN, P.; BRUTEL DE LA RIVIÈRE, A. *Survival in synchronous vs. single lung cancer: upstaging better reflects prognosis*. Chest. 2000 Oct;118 (4):952-8.
- VANSTEENKISTE, J.; DE RUYSSCHER, D.; EBERHARDT, W.E.E. et al. *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. (2013) 24(suppl 6):vi89-vi98.
- VARELA-LEMA, L.; FERNÁNDEZ-VILLAR, A.; RUANO-RAVINA, A. *Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration: a systematic review*. Eur Respir J. 2009;33(5):1156-64.
- VIANNA, C.M.M. *Indústria de Equipamentos Médicos: uma análise da evolução e da estrutura industrial*, Estudos em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social, 1995; p, 1-28,
- VIANNA, C.M.M.; CAETANO, R. *Avaliações econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde*. Cadernos de Saúde Coletiva 2005; 13:747–66.
- WAHIDI, M.M.; GOVERT, J.A.; GOUDAR, R.K. et al. *Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence based inicial practice guidelines (2nd edition)*. Chest 2007; 132 (3 Suppl.): 94S–107S.
- WALTS, A.E.; MARCHEVSKY, A.M. *Root cause analysis of problems in the frozen section diagnosis of in situ, minimally invasive, and invasive adenocarcinoma of the lung*. Arch. Pathol. Lab. Med. 2012 Dec;136(12):1515-21.
- WANG, Y.X.; GONG, J.S.;SUZUKI, K. et al. *Evidence based imaging strategies for solitary pulmonary nodule*. J Thorac Dis. 2014 Jul; 6 (7):872-87.
- WAUTERS, I.; ROBAYS, J.; VERLEYE, L. et al. *Small Cell and Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*. 2013. KCE Reports 206.

- WHITSON, B.A.; GROTH, S.S.; ANDRADE, R.S. et al. *Survival After Lobectomy Versus Segmentectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based Analysis*. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1943–50.
- WHITSON, B.A.; GROTH, S.S.; DUVAL, S.J. et al. *Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy*. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86(6):2008-16
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health*. Geneva: WHO, 2001.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO Global Health Expenditure Atlas*. Geneva, 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Cancer: Fact Sheet no. 297*. 2015 . Acessado em 07 de maio de 2015. Disponível em URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
- WICKY, S.; MAYOR, B.; CUTTAT, J. et al. *CT-Guided Localizations of Pulmonary Nodules With Methylene Blue Injections for Thoracoscopic Resections*. *Chest*. 1994; 106(5):1326-1328.
- WIENER, R.S.; GOULD, M.K.; SLATORE, C.G. et al. *Resource use and guideline concordance in evaluation of pulmonary nodules for cancer: too much and too little care*. *AMA Intern Med*. 2014 Jun; 174 (6):871-80.
- WIENER, R.S.; SCHWARTZ, L.M.; WOLOSHIN, S. et al. *Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records*. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 2; 155 (3):137-44
- WINER-MURAM, H.T. *The Solitary Pulmonary Nodule*. *Radiology*: April 2006, 239(1):34-49.
- WINOKUR, R.S.; PUA, B.B.; SULLIVAN, B.W. et al. *Percutaneous lung biopsy: technique, efficacy, and complications*. *Semin Intervent Radiol*. 2013 Jun; 30 (2):12
- WU, C.C.; MAHER, M.M.; SHEPARD, J.A. *Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management*. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jun; 196 (6):W678-82.
- XU, C.; HAO, K.; SONG, Y. et al. *Early diagnosis of pulmonary nodules*. *J Thorac Dis*. 2013 Dec; 5 (6):830-40.
- YAMAGAMI, T.; LIDA, S.; KATO, T. et al. *Usefulness of new automated cutting needle for tissue-core biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance*. *Chest* 2003; 124:147–154
- YAN, T. D.; BLACK, D.; BANNON, P.G. et al. *Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*. 2009 May 20; 27 (15):2553-62.
- YANG, P.; ALLEN, M.S.; AUBRY, M.C. et al. *Clinical Features of 5,628 Primary Lung Cancer Patients Experience at Mayo Clinic From 1997 to 2003*. *CHEST* 2005; 128:452–462.

YANKELEVITZ, D.F.; HENSCHKE, C.I. *Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign?* AJR Am J Roentgenol. 1997 Feb; 168(2):325-8.

YAO, X.; GOMES, M.M.; TSAO, M.S. et al. *Fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy in diagnosing lung cancer: a systematic review.* Curr Oncol. 2012 Feb; 19 (1):e16-27.

YI, C.A.; LEE, K.S, KIM, B.T. et al. *Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT.* J Nucl Med. 2006 Mar; 47(3):443-50.

ZHAN, P.; XIE, H.; XU, C. et al. *Management strategy of solitary pulmonary nodules.* J Thorac Dis 2013; 5(6):824-829.

ZHANG, C.Y.; YU, H.L.; LI, X. et al. *Diagnostic value of computed tomography scanning in differentiating malignant from benign solitary pulmonary nodules: a meta-analysis.* Tumour Biol. 2014 Sep; 35(9):8551-8.

APÊNDICE — Fragmentos da árvore de decisão

Figura 6: Estrutura inicial da árvore de decisão

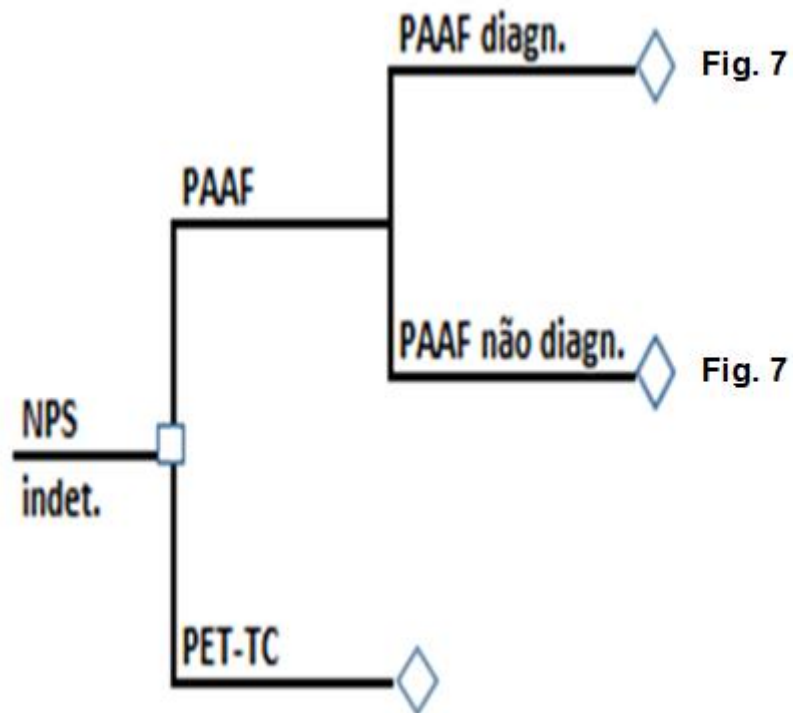


Figura 7: Ramo com punção aspirativa com agulha fina (PAAF)

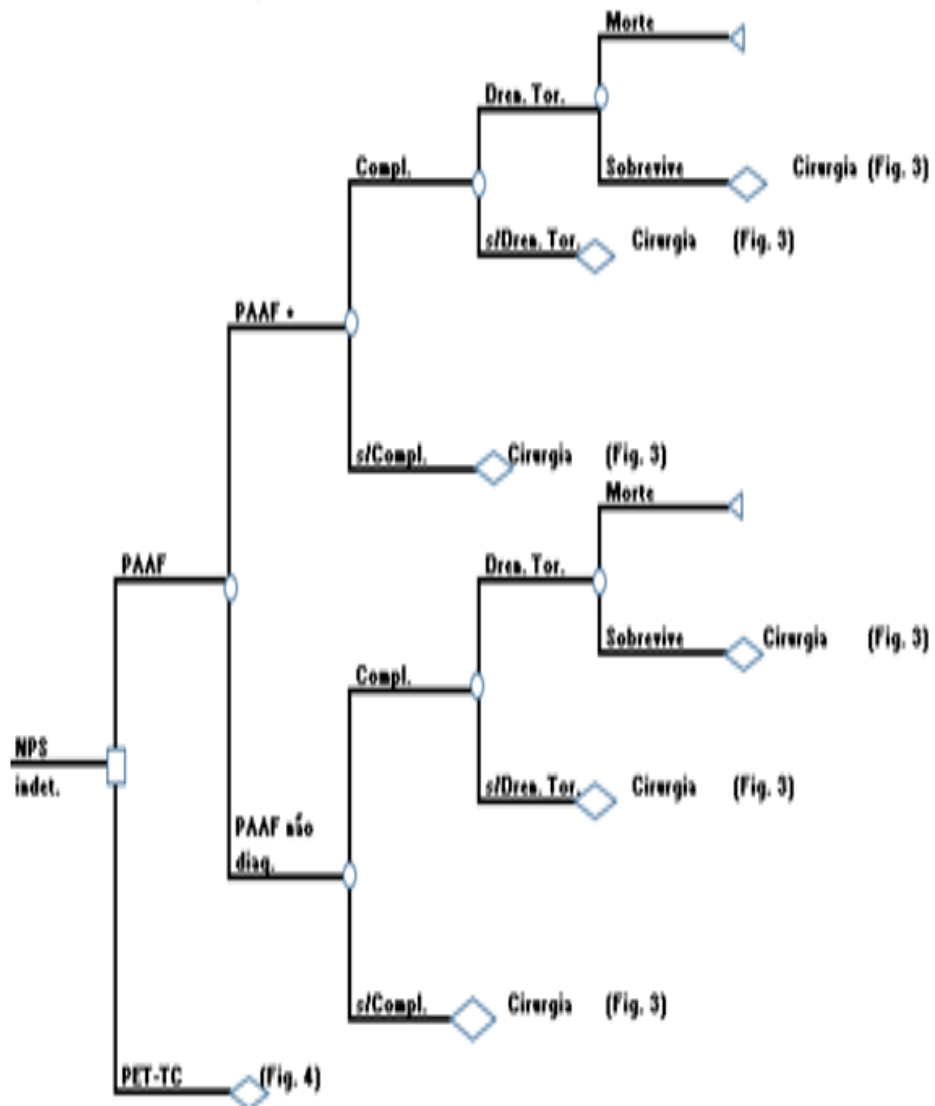


Figura 8: Ramo com cirurgias

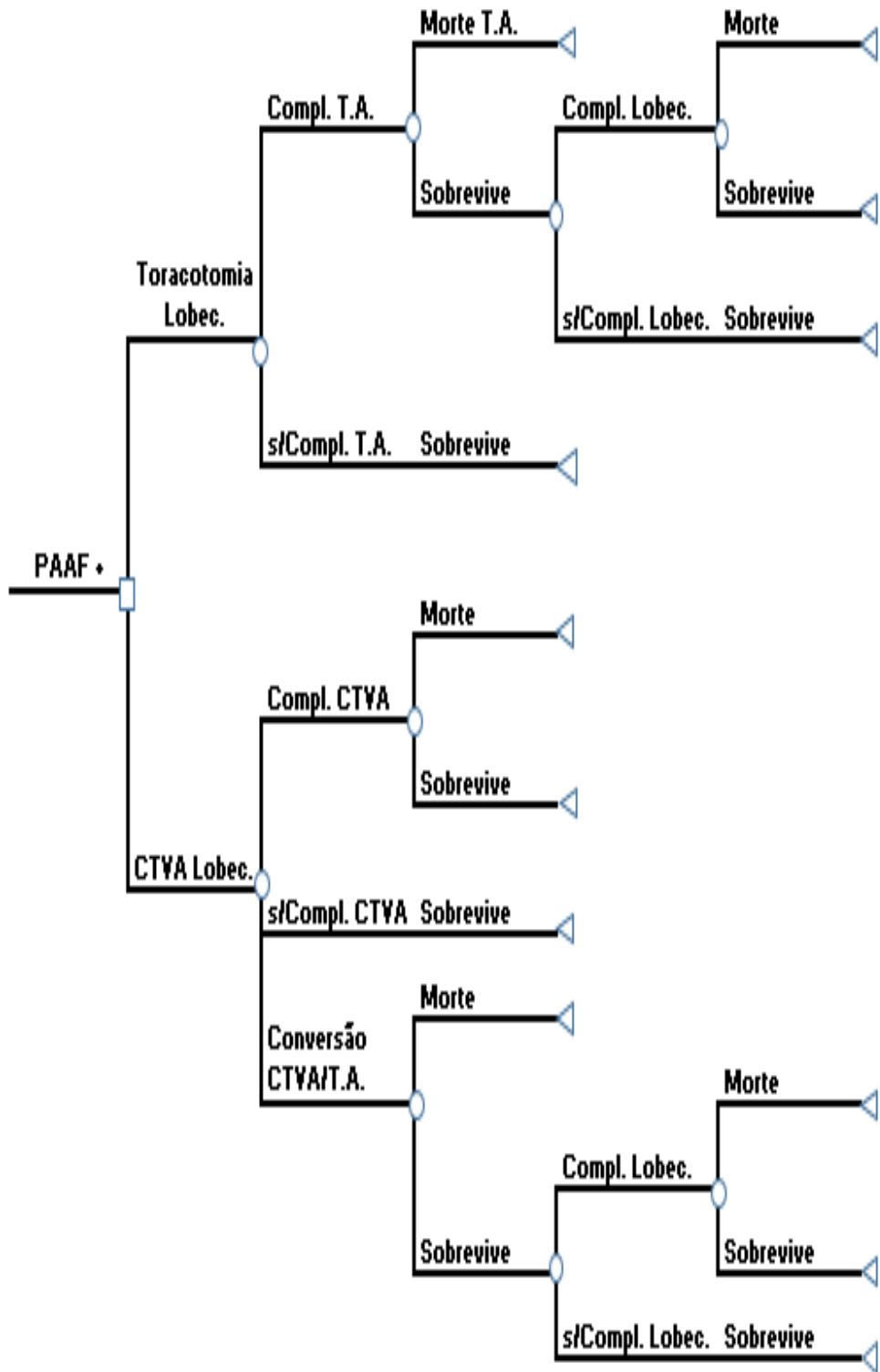


Figura 9: Ramo com uso da PET-TC

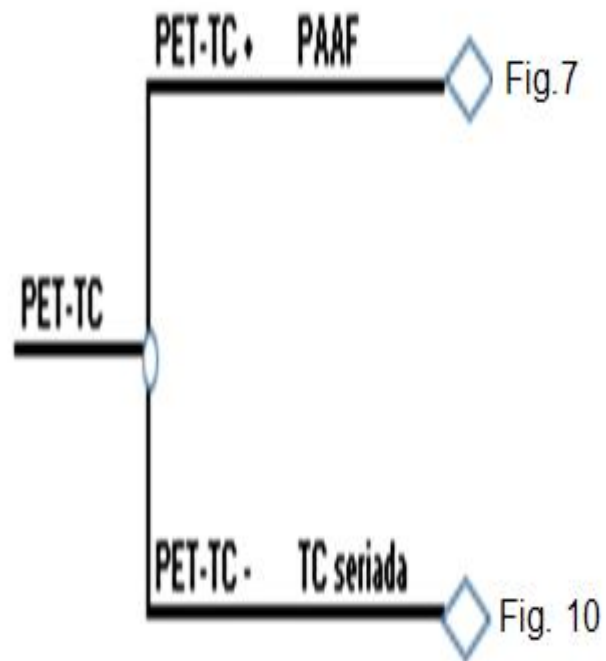


Figura 10: Seguimento com TC

