



Market Access and Patient Engagement Solutions

Termoablação para tumores de pulmão e metástases pulmonares

Dossiê de valor (COSAÚDE)

Documento principal

Reporte final

20 Dezembro 2018

Preparado para:

Diretoria da Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular

Preparado por:

Pedro Holanda

Rosa Lucchetta

Bruno Riveros

Miguel Medeiros

Lucas Okumura

Marcelo Nita

MAPESolutions

bruno.riveros@mapesolutions.com

marcelo.nita@mapesolutions.com

Declaração de conflito de interesse dos autores:

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

DOCUMENTO PRINCIPAL

Dossiê de valor de termoablação para tumor de pulmão e metástase pulmonar.

Esse dossiê é fornecido por MAPES com propósito de ser usado para avaliação da termoablação para tumor de pulmão e metástase pulmonar para efeito de incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.

A MAPES somente assegura a acurácia de qualquer parte desse dossiê se utilizada unicamente no contexto do documento como um todo.

Esse dossiê foi preparado pela MAPES através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	11
1 DESCRIÇÃO CLÍNICA.....	13
1.1. PATOGÊNESE E CLASSIFICAÇÕES.....	13
1.2. FATORES DE RISCO	21
1.3. EPIDEMIOLOGIA	21
1.4. TRATAMENTO PRECONIZADO.....	22
2 DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE	26
3 DOMÍNIO TÉCNICO	29
3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	29
3.2. INDICAÇÃO.....	29
3.3. ACESSÓRIOS.....	29
3.4. INSTRUÇÕES DE USO.....	30
3.4.1. SELEÇÃO DO PACIENTE.....	31
3.4.2. PROCEDIMENTOS.....	32
3.4.3. MONITORAMENTO.....	32
4 DOMÍNIO CLÍNICO	34
4.1. PERGUNTA	34
4.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	35
4.3. BUSCA DE EVIDÊNCIAS	35
4.4. EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	36
4.5. RESULTADOS DAS BUSCAS.....	36
4.5.1. AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS REGISTROS SELECIONADOS	39
4.5.2. SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	44
4.6. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES.....	49
5 DOMÍNIO OPERACIONAL	50
5.1. FATORES HUMANOS E ERGONOMIA	50
5.1.1. SEGURANÇA NO TRABALHO.....	50
5.1.2. USABILIDADE	50
5.2. TREINAMENTO.....	51
5.2.1. CURVA DE APRENDIZAGEM	51
5.3. INFRAESTRUTURA: INSTALAÇÕES E ESPAÇO FÍSICO	51
5.4. ACESSÓRIOS, INSUMOS E ARMAZENAMENTO	52
5.5. MANUTENÇÃO DE EQUIPAMENTO MÉDICO ASSISTENCIAL	52
5.6. FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO USO DO EQUIPAMENTO MÉDICO-ASSISTENCIAL	52
5.7. SUSTENTABILIDADE	53
6 DOMÍNIO ECONÔMICO.....	54
6.1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – DESENHO	54
<i>Análise de cenário 1 – Crioablação</i>	<i>54</i>
<i>Análise de cenário 2 – Radiofrequência</i>	<i>55</i>
6.1.1. POPULAÇÃO	56

6.1.2.	INTERVENÇÃO E COMPARADORES	56
6.1.3.	DESFECHOS - MEDIDAS DE EFETIVIDADE	56
6.1.4.	MODELO ESCOLHIDO	56
6.1.5.	HORIZONTE TEMPORAL.....	57
6.1.6.	EFEITOS.....	57
6.1.7.	PERSPECTIVA	58
6.1.8.	CUSTOS	58
	<i>Pré-progressão</i>	58
	<i>Recorrência</i>	59
	<i>Metástase</i>	60
	<i>Morte</i>	61
6.1.9.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA	61
6.1.10.	SUPOSIÇÕES DO MODELO.....	61
6.2.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – RESULTADOS.....	62
6.2.1.	RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE – CENÁRIO 1 - CRIOABLAÇÃO	62
6.2.2.	RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE – CENÁRIO 1 - RADIOFREQUÊNCIA	62
6.3.	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA.....	63
	<i>Análise de cenário 1 – Crioablação</i>	63
	<i>Análise de cenário 2 - Radiofrequência</i>	66
6.4.	CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	68
6.5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - DESENHO	69
6.5.1.	POPULAÇÃO	69
6.5.2.	DINÂMICA DE MERCADO – MARKET SHARE	70
6.5.3.	HORIZONTE TEMPORAL.....	70
6.5.4.	PERSPECTIVA	71
6.5.5.	CUSTOS	71
6.6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - RESULTADOS	71
6.7.	RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE - CRIOABLAÇÃO.....	71
6.8.	RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE - RADIOFREQUÊNCIA	73
6.9.	CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	74
7	DOMÍNIO INOVAÇÃO.....	75
8	RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE	76
REFERÊNCIAS.....		77
APÊNDICES.....		83
APÊNDICE I – BUSCA DE RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....		83
APÊNDICE II – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS		84
APÊNDICE III – PROCESSO DE SELEÇÃO DE ESTUDOS.		86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomia pulmonar.....	14
Figura 2. Pontuação do AGREE II para as diretrizes.....	41
Figura 3. Avaliação global das diretrizes.	42
Figura 4. Esquema do modelo de decisão	57
Figura 5. Gráfico de dispersão para anos de vida – Termoablação vs RCT 3D	63
Figura 6. Gráfico de dispersão para anos de vida– Termoablação vs SBRT.....	64
Figura 7. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) Termoablação vs RCT 3D.....	65
Figura 8. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) Termoablação vs SBRT	65
Figura 9. Gráfico de dispersão para anos de vida – Termoablação por crioablação vs RCT 3D.....	66
Figura 10. Gráfico de dispersão para anos de vida– Termoablação por crioablação vs SBRT	66
Figura 11. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) Termoablação por radiofrequência vs RCT 3D.	67
Figura 12. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) Termoablação por radiofrequência vs SBRT.....	67
Figura 13. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.	69
Figura 14. Impacto orçamentário resultante da incorporação do procedimento de termoablação, considerando apenas custos de aquisição.	72
Figura 15. Impacto orçamentário resultante da incorporação do procedimento de termoablação, considerando custos totais de tratamento.	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas seguidas ou não de metanálises incluídas, em ordem decrescente de publicação.	38
Tabela 2. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).	40
Tabela 3. Avaliação do risco de viés nas diretrizes (AGREE II adaptado).	43
Tabela 4. Sumário dos resultados das metanálises para desfechos oncológicos.	46
Tabela 5. Sumário dos resultados da metanálise conduzida por Li et al. (2018) para complicações.	48
Tabela 6. Matriz de transição – Termoablação.	57
Tabela 7. Matriz de transição – SBRT.	57
Tabela 8. Matriz de transição – RCT 3D.	57
Tabela 9. Custos Pré-Progressão – Termoablação por crioablação.	58
Tabela 10. Custos Pré-Progressão – Termoablação por Radiofrequência.	58
Tabela 11. Custos Pré-Progressão – SBRT.	59
Tabela 12. Custos Pré-Progressão – RCT 3D.	59
Tabela 13. Probabilidade de eventos adversos.	59
Tabela 14. Custos Recorrência - Termoablação.	60
Tabela 15. Custos Recorrência – SBRT.	60
Tabela 16. Custos Recorrência – RCT 3D.	60
Tabela 17. Custos metástase.	61
Tabela 18. Custos Morte.	61
Tabela 19. Caso base do modelo.	62
Tabela 20. Caso base do modelo.	63
Tabela 21. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.	70
Tabela 22. Dinâmica de mercado proposta.	70
Tabela 23. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base) em R\$ - Crioablação.	71

Tabela 24. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base) em R\$ - Radiofrequência.....	73
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estágios do câncer de pulmão.	20
Quadro 2. Descrição do produto.	26
Quadro 3 - Descrição do produto 2.	27
Quadro 4. Descrição do produto 3.	28
Quadro 5. Acrônimo PICOS.	34
Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	54
Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>U S Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care;</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i>
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
RCT 3D	Radioterapia conformacional tridimensional
SBU	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>
SBRT	Radiocirurgia Estereotáxica
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
SSS	Sistema de saúde suplementar
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO EXECUTIVO

Título	Dossiê de valor de termoablação para tumor de pulmão e metástases pulmonares.
Especialidade envolvida	Radiologia intervencionista e cirurgia endovascular
Descrição da tecnologia	A termoablação é um procedimento que remove ou destrói células ou tecidos com calor ou frio extremo.
Mecanismo de ação	Ablações térmicas geram o aquecimento e desnaturação de proteínas da lesão neoplásica; crioterapia leva ao congelamento da lesão através da perda de calor gerada através da expansão de gases e, por conseguinte, necrose.
Justificativa	A termoablação é uma alternativa de tratamento às cirurgias, as quais incorrem em diversos tipos de riscos para os pacientes e nem sempre são resolutivas.
População-alvo	Pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 ou com metástase pulmonar independente do sítio primário, lesões menores (< 3,5 cm).
Descrição da evidência científica clínica	Foi identificada evidência primária que sugere que a pacientes com tumores ou metástases pulmonares menores (< 3,5 cm) há maiores benefícios de termoablação quando comparado a lesões maiores, sem prejuízo da segurança.
Qualidade da evidência	Não avaliada tendo em vista a existência de evidências comparativas apenas para pacientes com lesões maiores, que não corresponde à população-alvo deste dossiê.
Descrição das avaliações econômicas	<i>Análise de custo-efetividade</i> A utilização do procedimento de termoablação pode ser considerada como opção de tratamento para pessoas com carcinoma pulmonar de não pequenas

células em estágio 1 ou com metástase pulmonar, visto que apresenta uma relação de dominância (menor custo, maior efetividade) quando comparada à Radioterapia conformacional tridimensional, e quando apresenta eficácia similar e menor custo quando comparada à radiocirurgia estereotáxica.

Análise de impacto orçamentário

A utilização do procedimento de Termoablação como opção à Radioterapia conformacional tridimensional e Radiocirurgia Estereotáxica em pacientes que apresentam carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 ou metástases pulmonares resulta em diminuição de gastos para o sistema de saúde, tanto quando leva-se em conta apenas o custo de aquisição da tecnologia, como quando são levados em conta os custos totais de tratamento em um horizonte temporal de 5 anos.

Recomendação

Favorável

1 DESCRIÇÃO CLÍNICA

Estima-se que no Brasil a incidência anual média de câncer de pulmão seja de 14 casos a cada 100 mil habitantes. Entre 80 a 85% dos cânceres de pulmão são do tipo câncer de pulmão de não pequenas células. As opções terapêuticas abrangem quimioterapia, radioterapia, cirurgia e termoablação, a depender do estágio da doença, performance status e preferências do paciente.

1.1. Patogênese e classificações

Os pulmões são órgãos em forma de cone, que se encontram na cavidade torácica separados um do outro pelo coração e outras estruturas no mediastino. Cada pulmão tem uma base que repousa sobre o diafragma e um ápice que se estende superiormente até um ponto aproximadamente 2,5 cm superior à clavícula. Também possuem uma superfície medial e três bordas - anterior, posterior e inferior. A ampla superfície costal dos pulmões é pressionada contra a caixa torácica, enquanto a menor superfície mediastinal está voltada medialmente. Os pulmões recebem os brônquios, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos através de uma fenda na superfície do mediastino chamada hilo e as estruturas que entram no hilo constituem a raiz dos pulmões. O pulmão direito é maior e pesa mais que o pulmão esquerdo. Como o coração se inclina para a esquerda, o pulmão esquerdo é menor que o direito e tem um recuo denominado impressão cardíaca para acomodar o coração (Figura 1). Por baixo dos pulmões, um músculo em forma de cúpula, denominado diafragma separa o tórax do abdome. Quando a pessoa respira, o diafragma se move para cima e para baixo, forçando o ar para dentro e para fora dos pulmões. A função dos pulmões é controlada através do centro respiratório com grupos de neurônios localizados na ponte e na medula oblonga e interações complexas de quimiorreceptores centrais periféricos especializados ^{1,2}.

Cada pulmão é revestido por um saco pleural seroso que consiste em duas membranas contínuas: 1) a pleura visceral, que reveste os pulmões e 2) a pleura parietal, que reveste as cavidades pulmonares e se adere à parede torácica, mediastino e diafragma. A cavidade pleural é

o espaço potencial entre as camadas visceral e parietal da pleura, contém uma camada capilar de líquido pleural seroso que lubrifica as superfícies pleurais e permite que as camadas deslizem suavemente umas sobre as outras durante a respiração ^{1,2}.

Os pulmões se dividem em lobos. Ambos os pulmões têm uma fissura oblíqua e o direito também possui fissura transversal. A fissura oblíqua no pulmão esquerdo separa o lobo superior e o inferior. A fissura oblíqua e horizontal divide os pulmões em lobos superior, médio e inferior. Assim, o pulmão direito tem três lobos, enquanto o esquerdo tem dois. Cada lobo é suprido por um brônquio lobar, que se subdividem. Os lobos são subdivididos por segmentos broncopulmonares, supridos pelos brônquios segmentares ^{1,2}.

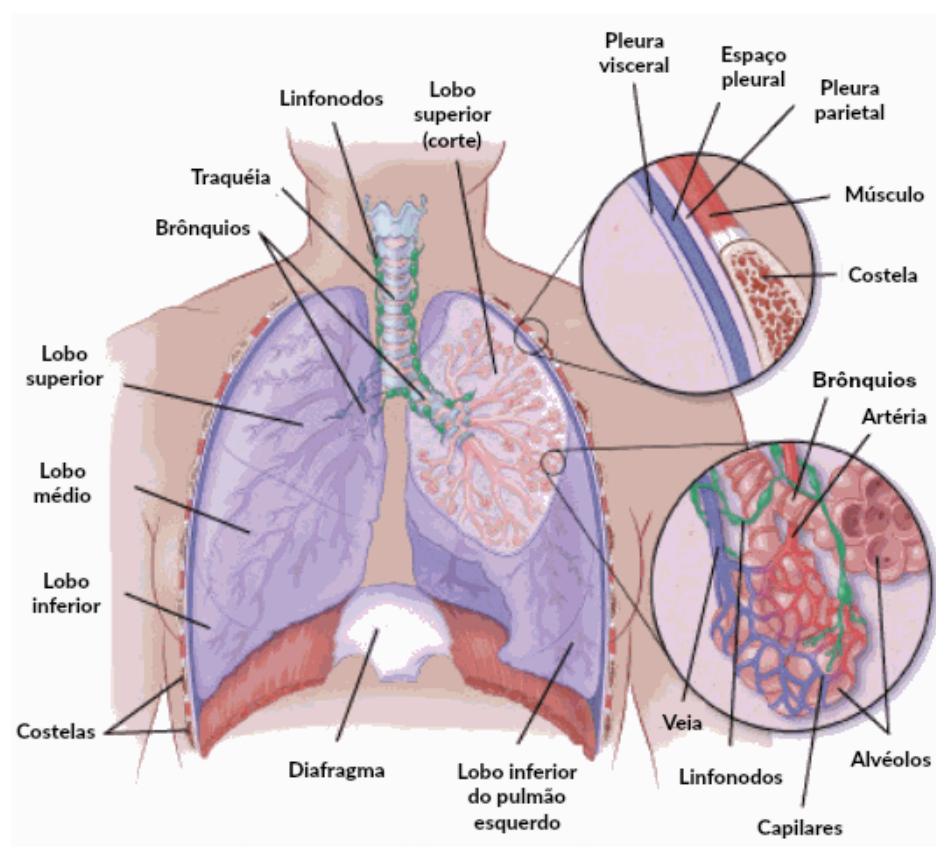


Figura 1. Anatomia pulmonar.

Todas as passagens respiratórias da traqueia até os bronquíolos respiratórios são chamadas de árvore traqueobrônquica. A traqueia divide-se no ângulo esternal em brônquio primário direito e esquerdo que entra nos pulmões direito e esquerdo. Cada brônquio entra no pulmão em um orifício chamado hilo. Os vasos sanguíneos e os nervos também se conectam com os pulmões e juntos com os brônquios formam uma região chamada raiz dos pulmões. O brônquio principal direito é maior em diâmetro e mais vertical, tornando-o diretamente alinhado com a traqueia do que o brônquio principal esquerdo. Os brônquios principais dividem-se em brônquios lobares ou secundários dentro de cada pulmão. Dois brônquios lobares existem no pulmão esquerdo e três no pulmão direito. Os brônquios lobares, por sua vez, originam brônquios segmentares ou terciários. Os brônquios terciários suprem os segmentos broncopulmonares ^{1,2}.

Funcionalmente, o pulmão é dividido em uma série de segmentos broncopulmonares, que são a maior subdivisão de um lobo. Eles são separados dos segmentos adjacentes por septos de tecido conjuntivo e são cirurgicamente ressecáveis. São 10 segmentos broncopulmonares no pulmão esquerdo e 9 no pulmão esquerdo. Os brônquios se dividem ainda mais, dando origem, finalmente, aos bronquíolos com menos de 1 mm de diâmetro. Cada bronquíolo divide-se em 50 a 80 bronquíolos terminais, os ramos finais dos bronquíolos respiratórios. A unidade funcional dos pulmões (ácino) inclui os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares e o saco alveolar. Aproximadamente 16 gerações de ramificações ocorrem da traqueia até os bronquíolos terminais. Vasos sanguíneos minúsculos passam pelos alvéolos, que absorvem o oxigênio do ar inalado para a corrente sanguínea e liberam o dióxido de carbono do corpo para dentro dos alvéolos. O dióxido de carbono que é uma substância tóxica para o organismo é retirado do corpo no momento da expiração. Captar oxigênio e livrar-se do dióxido de carbono, são as principais funções dos pulmões ^{1,2}.

Por ser um órgão extremamente vascularizado, torna-se alvo de diversos tipos de câncer, os quais comprometem a saúde e colocam em risco a vida do indivíduo.

Entre 80 a 85% dos cânceres de pulmão são do tipo câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC); entre 10 a 15% dos cânceres de pulmão são do tipo câncer de pulmão de

pequenas células (CPPC). Estes dois tipos de câncer de pulmão têm características próprias de crescimento e de disseminação, assim como de tratamento ^{3,4}.

O CPNPC dividido em três subtipos, dependendo da célula da qual se originou:

- Adenocarcinoma: esses tumores começam nas células que revestem os alvéolos e produzem substâncias como muco. O adenocarcinoma é normalmente encontrado nas áreas externas do pulmão. Ele tende a crescer mais lentamente do que os outros tipos de câncer de pulmão e é mais provável de ser diagnosticado antes de se disseminar. Os pacientes com adenocarcinoma in situ têm um melhor prognóstico do que aqueles com outros tipos de câncer de pulmão ^{3,4}.
- Carcinoma de Células Escamosas (Epidermoide): esses tumores começam nessas células, que se caracterizam por serem planas e revestem o interior das vias aéreas. Tende a ser encontrado na região central dos pulmões, perto de um brônquio ^{3,4}.
- Carcinoma de Grandes Células. Este tipo de tumor é responsável por 10 a 15% dos cânceres de pulmão. Ele pode aparecer em qualquer parte do pulmão e tende a crescer e se disseminar rapidamente, o que pode tornar o tratamento mais difícil. Um subtipo do carcinoma de grandes células, conhecido como carcinoma neuroendócrino de grandes células, é um tumor de crescimento rápido, muito semelhante ao câncer de pulmão de pequenas células ^{3,4}.

Além dos dois tipos principais de câncer de pulmão (CPNPC e CPPC), outros tumores mais raros podem acometer os pulmões: tumores carcinoides pulmonares, carcinomas adenoides císticos, linfomas e sarcomas, bem como tumores benignos de pulmão (hamartomas) ^{3,4}.

Há diferentes abordagens de tratamento de acordo com o tipo e estágio de câncer pulmonar que serão apresentadas neste dossiê, **o qual tem o objetivo de comparar as técnicas de termoablação e crioablação às outras modalidades terapêuticas, para pacientes com tumores pulmonares.**

Para o câncer de pulmão é utilizado o sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer*. O sistema TNM (tumor = T, linfonodo = N e metástase = M) avalia o estágio do câncer

considerando o próprio tumor, os linfonodos regionais ao redor do tumor e se o tumor se disseminou para outras partes do corpo ^{3,4}:

- T. Indica o tamanho do tumor primário e se disseminou para outras áreas.
 - T acompanhado de um número (0 a 4) é usado para descrever o tumor primário, particularmente o seu tamanho. Pode também ser atribuída uma letra minúscula "a" ou "b" com base na ulceração e taxa mitótica;
 - TX. O tumor primário não pode ser avaliado;
 - T0. Não existem evidências do tumor primário;
 - Tis. As células cancerosas estão apenas na camada superior que reveste as vias aéreas. Este estágio é denominado carcinoma in situ;
 - T1. O tumor não é maior do que 3 cm de diâmetro, não atingiu a pleura e não afeta os brônquios;
 - T1a. Se o tumor tem até 2 cm de diâmetro;
 - T1b. Se o tumor tem entre 2 - 3 cm de diâmetro;
 - T2. O tumor tem uma ou mais das seguintes características:
 - Tamanho entre 3-7 cm de diâmetro;
 - T2a. até 5 cm;
 - T2b. 5 a 7 cm;
 - Envolve o brônquio principal, mas está a menos do que 2 cm da carina;
 - Atinge a pleura;
 - O tumor obstrui parcialmente as vias respiratórias, mas não causa colapso;

- T3. O tumor tem uma ou mais das seguintes características:
 - Mais do que 7 cm de diâmetro;
 - Cresceu dentro da parede torácica, diafragma, mediastino ou pericárdio parietal;
 - Invadiu o brônquio principal e está a pelo menos 2 cm da carina, mas não envolve essa estrutura;
 - Cresceu nas vias aéreas o suficiente para obstruir um brônquio e causar pneumonia;
 - Presença de 2 ou mais nódulos no mesmo lobo de um pulmão.
- T4. O tumor tem uma ou mais das seguintes características:
 - Cresceu invadindo mediastino, coração, vasos sanguíneos próximos ao coração, traqueia, esôfago, espinha dorsal ou carina;
 - Presença de 2 ou mais nódulos em diferentes lobos do mesmo pulmão.
- O N representa os linfonodos regionais e é atribuído a ele um número (0 a 3), que indica se a doença disseminou para os gânglios linfáticos;
 - NX. Os linfonodos regionais não podem ser avaliados;
 - N0. Os linfonodos estão livres;
 - N1. O câncer se disseminou para os linfonodos no interior do pulmão ou em torno da área onde o brônquio penetra no pulmão. Os linfonodos afetados estão localizados do mesmo lado do tumor primário;
 - N2. O câncer se disseminou para os linfonodos em torno da carina ou mediastino. Os linfonodos afetados estão localizados do mesmo lado que o tumor primário;

- N3. O câncer se disseminou para os linfonodos próximos à clavícula em ambos os lados ou para os linfonodos hilares ou mediastinais no lado oposto do tumor primário;
- M. Indica se existe presença de metástase em outras partes do corpo.
 - M0. Ausência de metástases à distância;
 - M1a. Qualquer uma das seguintes condições:
 - O câncer se disseminou para o outro pulmão.
 - As células cancerosas estão causando derrame pleural maligno.
 - As células cancerosas estão causando derrame pericárdico maligno.
 - M1b. Metástases à distância;

Após o estadiamento, com base em características histológicas é possível determinar os estágios do câncer, conforme descrição abaixo e informações do quadro 1 ^{3,4}:

- Câncer Oculto (TX, N0, M0). As células cancerosas são vistas em uma amostra de catarro ou outros fluidos pulmonares, mas o câncer não é detectado em outros exames, de modo que sua localização não pode ser determinada;
- Estágio 0 (Tis, N0, M0). É o câncer localizado, *in situ*, limitado à camada mais superficial que recobre as vias aéreas;
- Estágio IA (T1a/T1b, N0, M0). Tumor com menos de 3 cm sem comprometimento de linfonodos regionais ou outros órgãos;
- Estágio IB (T2a, N0, M0). O tumor tem entre 3-5 cm de diâmetro. Não há comprometimento de linfonodos regionais ou outros órgãos;
- Estágio IIA (T1a/T1b, N1, M0; T2a, N1, M0; T2b, N0, M0). O tumor se espalhou para os linfonodos do mesmo lado do tumor primário, mas não atingiu o mediastino nem outros órgãos;

- Estágio IIB (T2b, N1, M0; T3, N0, M0). Tumor maior que 5 cm que se espalhou para os linfonodos hilares, ou brônquios, ou pleura, ou vias aéreas, ou mediastino, ou pericárdio, ou outros órgãos distantes;
- Estágio IIIA (T1 to T3, N2, M0; T3, N1, M0; T4, N0 ou N1, M0). Tumor de qualquer tamanho que atinge os linfonodos do mediastino do mesmo lado, mas não outros órgãos distantes;
- Estágio IIIB (qualquer T, N3, M0; T4, N2, M0). Qualquer tamanho de tumor que infiltrou extensamente os linfonodos, mas não atingiu outros órgãos ou tumor que invadiu mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esôfago, espinha dorsal ou desenvolveu novos nódulos na mesma região do tumor ou derrame pleural com células tumorais, mas sem metástases mais distantes. Pacientes que tenham derrame pleural com células tumorais são tratados como estágio IV;
- Estágio IV (qualquer T, qualquer N, M1a; qualquer T, qualquer N, M1b). Qualquer tumor que tenha atingido órgãos distantes (metástases à distância);

Quadro 1. Estágios do câncer de pulmão.

	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nódulo no mesmo lobo)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extensão)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB

M1a	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

1.2. Fatores de risco

O tabagismo é a principal causa de câncer de pulmão e o fumo passivo (respirar a fumaça dos outros) também aumenta o risco de câncer de pulmão. O seguinte fatores também podem aumentar o risco de câncer de pulmão ^{4,5}:

- Exposição ao amianto;
- Exposição a substâncias químicas cancerígenas como urânio, berílio, cloreto de vinila, cromados de níquel, produtos de carvão, gás mostarda, éteres clorometílicos, gases provenientes da combustão de gasolina e diesel;
- Exposição ao gás radônio;
- História familiar de câncer de pulmão;
- Altos níveis de poluição do ar;
- Altos níveis de arsênico na água potável;
- Radioterapia para os pulmões.

1.3. Epidemiologia

Para o Brasil, estimam-se 18.740 casos novos de câncer de pulmão entre homens e 12.530 nas mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 18,16 casos novos a cada 100 mil homens, sendo o segundo tumor mais frequente; e com um risco estimado de 11,81 para cada 100 mil mulheres, ocupando a quarta posição ⁶.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão em homens é o segundo mais frequente nas Regiões Sul (36,27/100 mil) e Centro-Oeste (16,98/100 mil); é o terceiro mais frequente entre homens nas Regiões Sudeste (19,22/100 mil), Nordeste (10,37/100 mil) e Norte (9,03/100 mil). Para as mulheres, é o terceiro mais frequente nas Regiões Sul (20,59/100 mil) e Sudeste (12,72/100 mil), quarto mais frequente nas Regiões Centro-Oeste (11,52/100 mil), Nordeste (7,82/100 mil) e Norte (5,83/100 mil) ⁶.

1.4. Tratamento preconizado

Em continuidade ao que foi citado anteriormente no item 1.1 deste, as diversas opções de tratamento vão depender do estadiamento, estágio e se o paciente já passou por algum tratamento prévio para o mesmo tipo de câncer. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) apresenta alguns documentos a respeito das recomendações de tratamento, tanto para CPNPC quanto para CPPC.

As técnicas ablativas incluem ablação percutânea por radiofrequência (RFA), ablação por micro-ondas e crioablação. A RFA em câncer de pulmão primário ou secundário é considerada segura, por isso aparece como opção de tratamento preconizada pelo NICE e é o objeto de estudo deste dossiê. O procedimento consiste na inserção de um ou mais eletrodos (sondas semelhantes a agulhas) através do tórax, no pulmão, colocados dentro do tumor e conectados a uma fonte de corrente elétrica, produzindo calor, com o objetivo de destruir as células cancerígenas, normalmente sob orientação de tomografia computadorizada (TC). A RFA percutânea pode ser usada em pacientes com cânceres pulmonares pequenos, em estágio inicial ou com pequeno número de metástases pulmonares, não operáveis ou em pacientes que preferem não se submeter à cirurgia. Geralmente é realizada com o paciente sob anestesia local com sedação consciente, mas a anestesia geral pode ser necessária. Pode ser aplicada a mais de um tumor durante uma ou mais sessões de tratamento, e pode ser usado sozinho ou em combinação com cirurgia, radioterapia ou quimioterapia ⁷. Já a ablação por microondas para tratamento de CPNPC e CPPC primário e metástases no pulmão tem como objetivo destruir as células tumorais e criar áreas localizadas de necrose tecidual com dano mínimo aos tecidos normais circundantes. O procedimento pode ser realizado com anestesia local e sedação ou com o paciente sob anestesia

geral, geralmente por abordagem percutânea. Uma sonda é avançada em cada lesão alvo sob orientação de imagem e o tumor é ablado fornecendo energia de microondas de alta frequência. Pacientes com tumores maiores ou múltiplas lesões podem receber mais de 1 pulso de energia em 1 sessão de tratamento. Eletrodos podem fornecer energia através de mais de 1 agulha ⁸. A crioablação percutânea é um tratamento minimamente invasivo e potencialmente eficaz para os tumores de pulmão. Este procedimento, usado principalmente quando a ressecção cirúrgica é contraindicada, vem sendo avaliado como uma potencial terapia complementar para pacientes com câncer de pulmão primário, bem como tumores metastáticos de pulmão ⁹.

A cirurgia com intenção curativa deve ser oferecida para pacientes com CPNPC que estejam clinicamente aptos e adequados, sendo a lobectomia (aberta ou toracoscópica) como tratamento de primeira escolha. Para pacientes com condicionamento limítrofe e tumores menores (T1a-b, N0, M0), deve-se considerar as operações poupadoras de parênquima pulmonar (segmentectomia ou ressecção em cunha) se uma ressecção completa puder ser obtida. As cirurgias mais extensas (cirurgia broncoangioplástica, bilobectomia, pneumonectomia) somente quando necessário para obter margens claras ¹⁰.

A radioterapia radical é indicada para pacientes com CPNPC em estágio I, II ou III que apresentam bom desempenho (OMS 0, 1) e cuja doença pode ser incluída em um volume de tratamento radioterápico sem risco indevido de dano tecidual normal. Oferecer aos pacientes com CPNPC estágio I a III, que não são adequados para cirurgia, com intenção curativa. Pacientes com CPNPC em estágio I ou II que são considerados inoperáveis, mas adequados para radioterapia radical, devem receber o esquema. Pacientes com CPNPC em estágios IIIA ou IIIB que são elegíveis para radioterapia radical e que não podem tolerar ou não desejam ter quimiorradioterapia devem receber o esquema ¹⁰.

O tratamento de primeira linha para CPNPC avançado ou metastático envolve quimioterápicos anticâncer sistêmicos (por exemplo, Afatinib, Bevacizumab, Ceritinib, Crizotinib, Eriotinib, Gefitinib), assim como para aqueles pacientes previamente tratados (segunda linha) ¹⁰.

Quimiorradioterapia é opção para pacientes com CPNPC em estágio II ou III que não são adequados para cirurgia; quimioterapia adjuvante pós-operatória a pacientes com bom

desempenho (OMS 0 ou 1) e CPNPC T1–3 N1–2 M0 ou com bom desempenho (OMS 0 ou 1) e CPNPC T2-3 N0 M0 com tumores maiores que 4 cm de diâmetro ¹⁰.

Já a terapia fotodinâmica é indicada para CPNPC endobrônquico localizado inoperável, no qual a malignidade está confinada dentro da parede brônquica, sem evidência radiográfica ou endoscópica de envolvimento de linfonodo. Os pacientes para os quais a ressecção cirúrgica pode ser considerada inadequada incluem aqueles com câncer de pulmão bilateral, função respiratória prejudicada devido à doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras condições que apresentam alto risco operatório, aqueles que tiveram ressecção prévia de câncer de pulmão e aqueles que se recusam a cirurgia ¹¹.

De forma mais específica com relação ao CPPC, a quimioterapia é tipicamente parte do tratamento do câncer de pulmão de pequenas células. Isso ocorre porque este tipo de câncer geralmente já está disseminado quando diagnosticado e outros tratamentos, como cirurgia ou radioterapia não atingiriam todas as áreas da doença ¹².

Em estágio limitado, a radioterapia pode ser administrada ao mesmo tempo que a quimioterapia para tratar o tumor e os linfonodos do tórax (quimiorradiação concorrente). A radioterapia pode ser iniciada com o primeiro ou segundo ciclo de quimioterapia, após o término da quimioterapia para pacientes com doença na fase extensa, pode ser usada para aqueles com doença em estágio limitado que têm dificuldade em receber quimioterapia e radioterapia simultaneamente (como uma alternativa à quimiorradiação) ou para reduzir o tamanho do tumor e aliviar os sintomas da doença, como dor óssea, sangramento, dificuldade de deglutição, tosse, falta de ar e problemas causados por metástases cerebrais ¹².

Inicialmente empregada no tratamento de tumores do sistema nervoso central, onde popularmente é conhecida como radiocirurgia, o uso de radioterapia estereotáxica (SBRT) tem sido considerado para pacientes com CPCNP nos estádios I e II, que não apresentam comprometimento linfonodal e que são clinicamente inoperáveis. Além desses, casos de recidiva tumoral e lesões metastáticas também podem ser tratados com SBRT. ¹³

2 DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE

O dispositivo atende a requisitos técnicos e legais para que o uso em pacientes elegíveis seja seguro.

Estão disponíveis no Brasil ao menos três produtos para o equipamento de termoablação com registro vigente na Anvisa (Quadros 2 – 4).

O equipamento médico-assistencial apresenta registro vigente até 24/08/2025 na ANVISA, assim como a importadora, Auto Suture do Brasil LTDA. apresenta autorização de funcionamento comum (nº: 1.03.490-0) e certificado de boas práticas de fabricação de produtos para saúde, como apresentado a seguir ^{14,15}:

Quadro 2. Descrição do produto.

Nome da Empresa	Auto Suture do Brasil LTDA		
CNPJ	01.645.409/0001-28	Autorização	1.03.490-0
Produto	SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RF COOL TIP SÉRIE E		
Modelo Produto Médico: Nenhum Modelo/Apresentação Encontrado(a)			
Nome Técnico	Equipamento de RF para Ablação		
Registro	10349000494		
Processo	25351.363358/2015-58		
Origem do Produto	FABRICANTE: COVIDIEN Ilc - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA		
Classificação de Risco	III - ALTO RISCO		
Vencimento do Registro	24/08/2025		
Endereço Completo	Av. Jornalista Roberto Marinho, 85 - 11º Andar - Cidade Monções Cep: 04.576-010 - São Paulo/Sp		

Telefone	(11) 2187-6300
Responsável Técnico	Silvio Eduardo Bachega De Souza (Crea/Sp: 5062458227)
Responsável Legal	Rafaella Iacuzio Lopes

O equipamento médico-assistencial apresenta registro vigente até 26/06/2027 na ANVISA, assim como a importadora, SURGICAL LINE -COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA apresenta autorização de funcionamento comum (nº: 8.04.109-0) e certificado de boas práticas de fabricação de produtos para saúde, como apresentado a seguir 16,17:

Quadro 3 - Descrição do produto 2.

Nome da Empresa	SURGICAL LINE -COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA		
CNPJ	07.330.175/0001-06	Autorização	8.04.109-0
Produto	SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RF		
Modelo Produto Médico: M-3004; V-1000			
Nome Técnico	Equipamento de RF para Ablação		
Registro	80410900047		
Processo	25351.137695/2017-01		
Origem do Produto	FABRICANTE: RF MEDICAL Co., Ltd - CORÉIA DO SUL		
Classificação de Risco	III - ALTO RISCO		
Vencimento do Registro	26/06/2027		
Endereço Completo	R PEREIRA ESTEFANO, 114 SALAS1201, 1202, 1203, 1213, 1214 e 1215 - VILA DA SAUDE CEP: 04.144-070 - SÃO PAULO/SP		
Telefone	(11) 5071-9640		
Responsável Técnico	LAÍS PORSEBON GONÇALVES MENEZES		

O equipamento médico-assistencial apresenta registro vigente até 06/02/2027 na ANVISA, assim como a importadora, Ger-Ar Comércio de Produtos Médicos Ltda apresenta autorização de funcionamento comum (nº: 8.01.819-3) e certificado de boas práticas de fabricação de produtos para saúde, como apresentado a seguir ¹⁸:

Quadro 4. Descrição do produto 3.

Nome da Empresa	GER-AR COMÉRCIO DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA		
CNPJ	04.696.139/0001-72	Autorização	8.01.819-3
Produto	CRYOCARE E CRYOPROBE		
Modelo Produto Médico: CRYO-40 CONSOLE CRYOSURGICAL CRYOPROBE, CRYO-44 CONSOLE CRYOSURGICAL CRYOPROBE, CRYO-48 CONSOLE CRYOSURGICAL CRYOPROBE, CRYOPROBE R3.8L, CRYOPROBE R3.8, CRYOPROBE R2.4, CRYOPROBE R2.4L, CRYOPROBE R1.7			
Nome Técnico	Sondas		
Registro	80181930032		
Processo	25351.177280/2007-79		
Origem do Produto	FABRICANTE: HEALTHTRONICS, INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA		
Classificação de Risco	IV - MÁXIMO RISCO		
Vencimento do Registro	06/06/2023		
Endereço Completo	AVENIDA VEREADOR JOSÉ DINIZ, 3300 CAMPO BELO, SÃO PAULO-SP CEP 04604-000		
Telefone	(11)5097-6580		
Responsável Técnico	CAIO ROBERTO SÁ BARBOSA PELLEGRINI		

3 DOMÍNIO TÉCNICO

As diferentes técnicas de ablação são tratamento para alguns tipos de tumores, as quais são aplicadas com um dispositivo emissor de radiofrequência, transmitida até eletrodos que são aplicados nos pacientes; esse tratamento não é indicado para gestantes e portadores de marcapasso e os riscos e eventos adversos estão relacionados a queimaduras e dermatites de contato.

3.1. Descrição da tecnologia

As ablações constituem um tratamento percutâneo para tumores ósseos ou de tecidos moles. Podem ser divididas em ablações químicas, onde o uso de substâncias que levam a necrose de coagulação de tumores podem ser empregadas como é o caso do etanol a 95% (absoluto) e ablações térmicas onde há o aquecimento e desnaturação de proteínas da lesão neoplásica por técnicas de radiofrequência ou laser; ou por congelamento da lesão através do resfriamento obtido através da expansão de gases (Argônio por exemplo), método conhecido por crioablação ^{19,20}

3.2. Indicação

Uso em procedimentos percutâneos, laparoscópicos e intraoperatórios e na ablação de tecidos, inclusive a ablação parcial ou completa de tumores hepáticos não ressecáveis e tumores de osteoma osteoide dentro de ossos. ²¹⁻²³

3.3. Acessórios

Os acessórios integrantes dos sistemas são: gerador de energia, cabo de alimentação, bomba peristáltica, kits de eletrodos ativos, conector de eletrodos de retorno do paciente, recipiente de água (de pé), pedal, sonda de temperatura remota, conexão para gases e carrinho (ou pacote de conversão de carrinho). ²¹⁻²³

3.4. Instruções de uso

O gerador deve ser posicionado no carrinho, o qual deve estar travado para manter estabilidade do sistema. Caso não haja carrinho, o sistema deverá estar posicionado em superfície nivelada e firme.

A partir dessa etapa, com o interruptor principal desligado, são feitas as conexões dos acessórios. Deve-se garantir que o cabo de alimentação será conectado a uma tomada com a tensão correta.

A superfície de montagem deve ter espaço livre adequado para os conectores de eletrodos ativos, eletrodos de retorno do paciente e sondas de temperatura remota. A falta de espaço para os conectores pode danificar o gerador e/ou os acessórios. Colocar o gerador à maior distância possível de outros equipamentos eletrônicos (tais como monitores).

As configurações iniciais das diferentes interfaces do gerador podem ser ajustadas conforme a necessidade, para completar a preparação preliminar do sistema. As opções de configuração dos sistemas incluem: Brilho da tela, Definição de idioma e Ajuste de data e hora. A conclusão da preparação dos sistemas depende do procedimento selecionado.

O sistema de resfriamento para **RFA** deve ser ajustado e inclui: Bolsa ou frasco padrão (de 1000 ml a 3000 ml) de água estéril resfriada, Eletrodos ativos, conjuntos de tubulação de entrada e saída (incluídos nos kits de eletrodos ativos) e Recipiente de água (reutilizável).

No caso de dispositivos para **crioablação**, cada sonda deverá ser testada antes de iniciar o procedimento. Depois de a sonda estar conectada e inserida ao suporte, deverão ocorrer as etapas a seguir:

- Imergir o cabo de cada sonda a ser usada em uma bacia com água estéril;
- Verificar as condições do conector da sonda e em seguida fazer a conexão;
- Verificar se a temperatura da sonda permanece abaixo de -100°C com 1 minuto;

- Inspecionar a sonda para assegurar de que nenhuma bolha visível se formou nos cabos da sonda;

Havendo alguma bolha visível ou não havendo redução esperada da temperatura a sonda deverá ser enviada para a assistência técnica;

Todas as sondas a serem usadas devem ser primeiramente conectadas aos tanques reguladores de Hélio e Argônio. No final da sonda há dois conectores, um para a própria sonda e outro para a integração da sonda termoelemento, ambos devem estar conectados. A sonda deverá ser posicionada ao tecido, usando técnicas de procedimento padrão.²¹⁻²³

3.4.1. Seleção do paciente

▪ Precauções e contraindicações

Não se recomenda o uso de ablação por RF nas seguintes situações²¹⁻²³:

- Gestantes: Não foram estabelecidos os riscos em potencial para a gestante ou o feto;
- Pacientes com marca-passos implantáveis ou outros implantes eletrônicos: Não foram estabelecidos riscos em potencial para o paciente;
- Qualquer comorbidade que possa aumentar a morbidez e mortalidade intra ou pós-operatória;

Outras precauções²¹⁻²³:

- Estudos mostram que a fumaça gerada durante os procedimentos é potencialmente perigosa para os pacientes e a equipe médica. Esses estudos recomendam ventilação adequada da fumaça usando um evacuador de fumaça ou outros meios;
- Eletrodos ativos e sondas de temperatura remota são objetos cortantes, que devem ser manuseados com cuidado o tempo todo, para prevenir ferimentos por perfuração na equipe e no paciente. Considere os acessórios usados como objetos cortantes contaminados e descarte-os de acordo com as normas de sua instituição;

- As pontas da cânula e do estilete são cortantes. Tenha cuidado para evitar ferimentos;
- A RFA tem potencial de diferenças nas características de ablação próxima de vasculatura e canais (conhecido como efeito dissipador de calor) em comparação a outros métodos termoablativos. Devido a esses fatores é preciso cuidado ao criar zonas de ablação próximas de áreas de grande vasculatura.
- Evite o contato pele a pele para impedir queimaduras acidentais. É recomendada a colocação de ataduras de gaze em prováveis locais de contato pele a pele

3.4.2. Procedimentos

As modalidades terapêuticas de escolha são ajustáveis na tela inicial do sistema, de modo a permitir adequada seleção de parâmetros, de acordo com o tecido a ser submetido pela ablação. Em seguida, deve-se considerar o posicionamento de eletrodos e/ou sondas nos sítios anatômicos de interesse para o procedimento²¹⁻²³.

3.4.3. Monitoramento

Durante procedimentos, o gerador monitora continuamente a impedância (Ω), corrente, potência e temperatura. Recomenda-se o uso de imagens intraoperatórias para monitorar o progresso da ablação.

No caso de crioablação, é necessário planejamento da colocação de *crioprob*es suficientes para ablação e pelo planejamento e uso de dispositivos adequados para garantir que as temperaturas críticas possam ser monitoradas durante a operação dos *crioprob*es. Um número adequado de dispositivos deve ser colocado para monitorar as temperaturas dentro e ao redor da zona de ablação. Durante o procedimento, o usuário deve monitorar o crescimento do gelo usando as imagens do ultrassom (ao vivo ou imagens em intervalos de tempo apropriados), alternando entre as vistas transversais e sagitais, conforme necessário. Além disso, o usuário deve monitorar as leituras de temperatura fornecidas pelos dispositivos.²¹⁻²³.

- **Eventos adversos**

Pacientes com pele sensível podem sofrer reações alérgicas dermatológicas e dermatites de contato. Evitar uso de eletrodos de retorno em pacientes com sensibilidade conhecida a hidrogeis ²¹⁻²³.

4 DOMÍNIO CLÍNICO

Revisões sistemáticas identificaram taxa de sucesso acima de 96%, taxa de recidiva menor que 59%, taxa de progressão tumoral local menor que 32%, complicações maiores inferiores a 8% e complicações menores inferiores a 41%. Comparação com radioterapia revela similaridade para sobrevida global de 1, 2, 3 e 5 anos. Para lesões menores, foi identificada evidência primária que sugere que a esses pacientes há maiores benefícios de termoablação quando comparado a lesões maiores, sem prejuízo da segurança.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde ²⁴⁻²⁷, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

4.1. Pergunta

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê foi norteado pelo seguinte acrônimo PICOS:

Quadro 5. Acrônimo PICOS.

P	Paciente (<i>patient</i>)	Pacientes com tumor de pulmão
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	Termoablação (crioablação ou radiofrequência) laparoscópica ou percutânea
C	Comparador (<i>comparator</i>)	Ressecção, radioterapia e quimioterapia
O	Desfecho (<i>outcome</i>)	Desfechos oncológicos Complicações
S	Tipo de estudo (<i>study</i>)	Revisão sistemática com e sem metanálise

Dessa forma, foram formuladas as questões chave relacionadas a seguir:

1. Qual o impacto de termoablação em desfechos oncológicos?
2. Qual o impacto de termoablação em complicações?

4.2. Critérios de elegibilidade

Foi conduzida uma *overview* de revisões sistemáticas. Dessa forma, revisões sistemáticas seguidas ou não por metanálises que incluíssem pacientes com lesões em pulmão para uma das modalidades de intervenção supracitadas foram incluídas. Tendo em vista a necessidade de afunilar a evidência a pacientes com lesões pequenas, uma análise de subgrupo foi conduzida, considerando estudos primários contemplados pelas revisões sistemáticas.

4.3. Busca de evidências

As bases de dados PubMed e Scopus foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações ²⁸, com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi buscada. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita, sendo complementada por busca de recomendações clínicas de agências de ATS e sociedades (Apêndice 1), a saber: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; MSAC - Medical Services Advisory Committee; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment; e a seguinte sociedade: Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE)*

As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados ou utilizando filtros validados, quando disponíveis (Apêndice 2).

4.4. Extração de dados e avaliação das evidências

Dados foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. As mesmas foram verificadas independentemente por um segundo revisor. Os documentos PDF estão disponíveis mediante solicitação.

A avaliação do risco de viés nas diretrizes foi feita utilizando AGREE II adaptado ²⁹ e nas revisões sistemáticas seguidas de metanálises pela ferramenta *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS) ³⁰.

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde ²⁶, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

4.5. Resultados das buscas

A overview de revisões sistemáticas identificou 2463 registros depois de remoção de duplicidades; 2456 foram considerados irrelevantes durante a triagem (Apêndice 3).

Os 7 registros incluídos representaram 5 revisões sistemáticas sem e 2 com metanálises diretas, publicadas entre 2008 e 2018. A análise de subgrupo para estudos que incluíram pacientes com lesões pequenas identificou 3 coortes, publicadas entre 2003 e 2004.

Entre os estudos coortes identificados para pacientes com lesões pequenas, todos avaliaram pacientes com tumores inoperáveis: Akeboshi et al. avaliaram 31 pacientes com câncer pulmonar irresssecável tratados com radiofrequência; Lee et al. avaliaram radiofrequência em câncer de pulmão de célula mão pequena inoperável e metástases hepáticas em 26 pacientes; e Herrera et al. avaliaram 18 pacientes tratados com radiofrequência para câncer pulmonar inoperável. As

principais características das revisões sistemáticas são sumarizadas na Tabela 1, respectivamente.

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas seguidas ou não de metanálises incluídas, em ordem decrescente de publicação.

Estudo	Tipo de estudo	N estudos (N pacientes)	População	Alternativas comparadas	Desfechos avaliados	Tipo de estudo incluído
Li 2018 ³¹	RS e MD	25 (1989)	Câncer de pulmão (primário e metástase)	RF	Sucesso, recidiva, progressão tumoral local e complicações	Observacionais
Chen 2017 ³²	RS	3 (46)	Câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial e DPI inoperável	RF e RT	Complicações (mortalidade relacionada à RF e mortalidade relacionada a DPI)	Coorte retrospectiva e relato de caso
Bi 2016 ³³	RS e MD	13 (328)	Câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial inoperável (primário e metástase)	RF e RT	Controle tumoral local, SG e complicações	Coortes retrospectivas e prospectivas
Ibrahim 2016 ³⁴	RS	7 (745)	Metástase pulmonar por câncer colorretal	RF, RT, terapia sistêmica e cirurgia	SLP, RC, FT, SG e complicações maiores	Coortes prospectivas
Schlijper 2014 ³⁵	RS	4 (296)	Metástase pulmonar por câncer colorretal	RF e cirurgia	SG, SLP, SLP local e complicações	Coortes retrospectivas
Lee 2011 ³⁶	RS	16 (2355)	Tumores brônquicos e pulmonar	CA endoscópica	Sucesso e complicações	Observacionais
Zhu 2008 ³⁷	RS	17 (833)	Tumores pulmonares	RF	RL, pacientes livre de progressão, SG em 1, 2 e 3 anos e complicações	Observacionais

RS: revisão sistemática, MD: metanálise direta, RF: radiofrequência, RT: radioterapia, CA: crioterapia, DPI: doença pulmonar intersticial, SG: sobrevida global, RC: resposta completa, FT: falha terapêutica, SLP: sobrevida livre de progressão, RL: recidiva local.

A busca manual de registros relacionados à tecnologia e doença retornou três registros incluídos nesta revisão.

A ablação térmica por radiofrequência em pacientes com câncer pulmonar é citada por duas diretrizes. O NICE preconiza que o tratamento é adequado para câncer de pulmão primário ou secundário, em termos de controle do tumor; também pode ser usada em pacientes com cânceres pulmonares pequenos, em estágio inicial ou com pequeno número de metástases pulmonares, não operáveis ou em pacientes que preferem não se submeter à cirurgia. O procedimento pode ser aplicado a mais de um tumor durante uma ou mais sessões de tratamento, e pode ser usado sozinho ou em combinação com cirurgia, radioterapia ou quimioterapia.³⁸

O CIRSE preconiza a ablação térmica em câncer de pulmão de não pequenas células primário, cujos pacientes não são elegíveis à ressecção cirúrgica curativa devido a comorbidades cardiorrespiratórias ou insuficiência pulmonar, assim como nos casos em que o diâmetro do tumor não exceda 3,5 cm (ou seja, apenas o estágio IA e IB)³⁹.

Quanto à crioablação, as diretrizes do NICE colocam que objetivo do tratamento em pacientes com obstrução endobrônquica maligna é principalmente paliativo. Como a crioterapia não proporciona alívio imediato da obstrução brônquica então não se mostra adequada para o tratamento de emergência do desconforto respiratório agudo relacionado à obstrução endobrônquica⁴⁰.

Apesar das recomendações em diversas diretrizes, não foram localizados pareceres pelas agências de ATS.

4.5.1. Avaliação crítica dos registros selecionados

Todas as revisões sistemáticas apresentaram alto risco de viés, devido à limitações na identificação e seleção dos estudos (restrição de idioma e ausência da relação de estudos excluídos ou características basais dos estudos incluídos), coleta de dados e avaliação dos estudos e síntese e achados, sendo que para este quesito foi considerado incerto para uma meta-análise devido ao reporte inadequado dos resultados e das revisões sistemáticas sem meta-análise devido à ausência de avaliação de heterogeneidade e viés de publicação (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).

REVISÃO	FASE 2			FASE 3	
	Critérios de elegibilidade do estudo	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e achados	Risco de viés na revisão
Li 2018 ³¹	😊	☹	☹	😊	☹
Chen 2017 ³²	😊	☹	☹	?	☹
Bi 2016 ³³	😊	☹	☹	?	☹
Ibrahim 2016 ³⁴	😊	☹	☹	?	☹
Schlijper 2014 ³⁵	😊	☹	☹	?	☹
Lee 2011 ³⁶	😊	☹	☹	?	☹
Zhu 2008 ³⁷	😊	☹	☹	?	☹

😊 = baixo risco; ☹ = alto risco; ? = risco incerto.

Essas diretrizes também foram submetidas à avaliação de qualidade AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) ⁴¹, com o intuito de abordar a variabilidade na qualidade, avaliar o rigor metodológico e transparência no desenvolvimento destes materiais, sob o ponto de vista dos autores deste dossiê. Na

Tabela 3 são apresentadas as avaliações das diretrizes de acordo com os padrões do instrumento, em que 23 parâmetros de qualidade (distribuídos em 6 domínios) são julgados numa escala de 1 a 7 (1 significa qualidade mais baixa e 7 significa qualidade mais alta possível).

A maior parte das diretrizes consideradas para esta análise foram julgadas com maior rigor metodológico nos domínios escopo e finalidade, envolvimento das partes interessadas, rigor do desenvolvimento e clareza da apresentação, e todas apresentam considerações quanto à aplicabilidade e independência editorial. Os resultados da Figura 2 representam a proporção da coerência destas diretrizes com os domínios analisados, expressos em porcentagens.

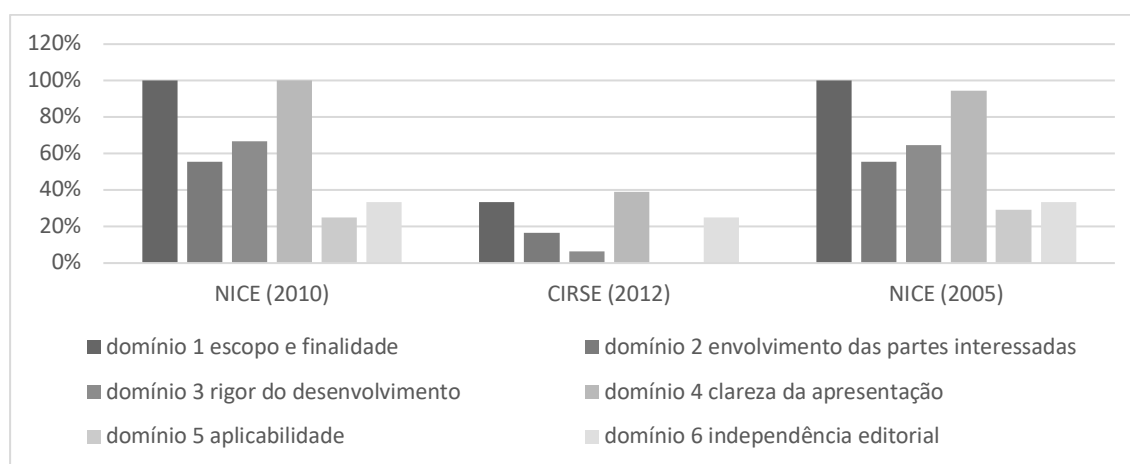


Figura 2. Pontuação do AGREE II para as diretrizes.

Na Figura 3 estão expressas as avaliações globais de recomendação destas diretrizes, numa escala de 1 a 7 (1 significa qualidade mais baixa e 7 significa qualidade mais alta possível). Foi considerado que a maior parte destas diretrizes apresentam potencial global para recomendação.

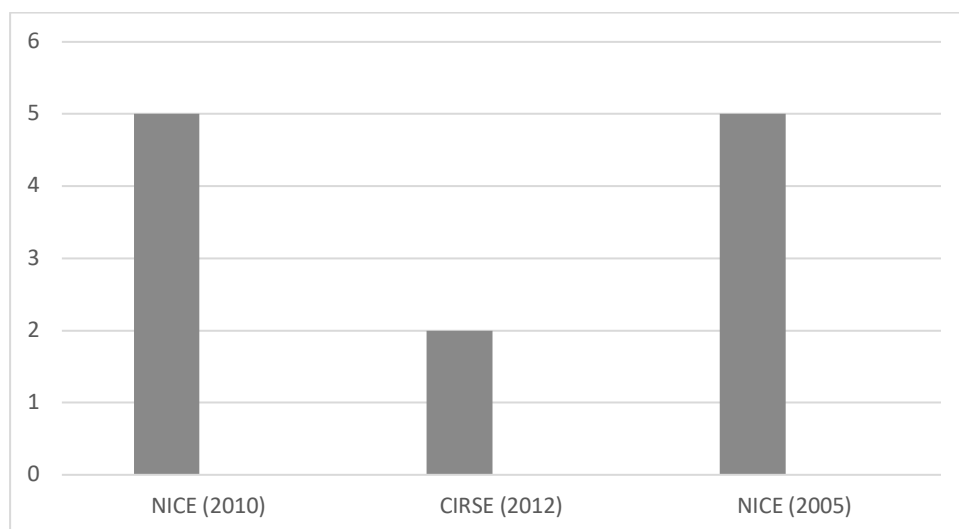


Figura 3. Avaliação global das diretrizes.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés nas diretrizes (AGREE II adaptado).

Quesito	NICE (2005)	NICE (2010)	CIRSE (2012)
1. O(s) objetivo(s) geral(is) da(s) diretriz(es) está(ão) especificamente descrito(s).	7	7	1
2. A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz está(ão) especificamente descrita(s).	7	7	3
3. A população (pacientes, público etc.) a quem a diretriz se destina está especificamente descrita.	7	7	5
4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.	6	7	3
5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público etc.).	1	1	1
6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.	6	5	2
7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.	7	7	1
8. Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos.	7	7	1
9. Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos.	5	7	1
10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.	4	3	1
11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações.	7	7	4
12. Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhe dão suporte.	4	4	1
13. A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação.	4	4	1
14. Um procedimento para atualização da diretriz está disponível.	1	1	1
15. As recomendações são específicas e sem ambiguidade.	7	7	4
16. As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas.	6	7	3
17. As recomendações-chave são facilmente identificadas.	7	7	3
18. A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras para a sua aplicação.	4	3	1
19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática.	3	3	1
20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações.	3	3	1
21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.	1	1	1
22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.	3	3	1
23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.	3	3	4

A qualidade geral da evidência para população geral, independente do tamanho da lesão foi muito baixa devido a limitações metodológicas. Com relação à avaliação da qualidade das evidências para lesões menores, não foi possível desenvolvê-la tendo em vista a ausência de evidências comparativas.

4.5.2. Síntese das evidências científicas

A evidência científica oriunda das revisões sistemáticas identificadas para população geral é discutida no âmbito de cada questão proposta inicialmente (questões 1 – 2). A análise da evidência disponível para pacientes com lesões menores, população-alvo deste dossiê, é discutida na questão 3.

QUESTÃO 1. Qual o impacto de termoablação em desfechos oncológicos?

Para desfechos oncológicos foram identificadas 6 revisões sistemáticas, sendo 2 seguidas de metanálises.

Li et al. (2018) conduziram revisão sistemática seguida de metanálise em que identificaram que após ablação por radiofrequência foi obtida taxa de sucesso de 96%, taxa de recidiva de 35% e taxa de progressão tumoral local de 26% (Tabela 4). Destaca-se a elevada heterogeneidade para desfechos de taxa de sucesso e taxa de recidiva, bem como presença de viés de publicação para desfecho taxa de sucesso, o que reduz a confiança no conjunto da evidência.³¹

Bi et al. (2016) conduziram revisão sistemática seguida de metanálise para comparar radioterapia e radiofrequência. Os autores identificaram superioridade de radioterapia em relação à radiofrequência para taxa de controle tumoral, no entanto similaridade entre as terapias para sobrevida global (Tabela 4).³³

Ibrahim et al. (2016) conduziram revisão sistemática com o objetivo de descrever evidências sobre terapia sistêmica, cirurgia, radiofrequência e radioterapia para metástases em pulmão. Para radiofrequência os autores identificaram 7 estudos, sendo identificada SLP local

em 1 ano de 60,5% a 92%, em 2 anos de 56% a 77%, em 3 anos de 14,4% a 77% e em 5 anos de 7%; ausência de resposta completa foi estimada em 45% (redução), 8% (mesmo) e 47% (aumento) e variação de 81% a 91%; apenas um estudo reportou taxa de falha terapêutica em 1 ano (cólon/ reto) de 10,9%/ 14,5%, 2 anos de 16,2%/30,7% e 3 anos de 16,2%/ 30,7%; mediana de sobrevida global foi de 33 a 46 meses; taxa de sobrevida global em 1 ano variou de 85% a 95%; em 2 anos de 64% a 72%; em 3 anos de 44% a 76,1% e em 5 anos de 19,9% a 56%. A título de comparação os autores resumem as principais características para cirurgia, radioterapia e radiofrequência, sendo taxa de mortalidade variando respectivamente, de 0 a 2,4%, de <1% e <1%. ³⁴

Schlijper et al. (2014) conduziram revisão sistemática para comparar cirurgia, radiofrequência e radioterapia e identificaram taxas de sobrevida de 1 ano variando de 74% a 85% e de 5 anos variando de 34,9% a 50%; mediana de sobrevida de 38 meses; mediana de sobrevida livre de progressão variando de 11 a 15 meses. ³⁵

Lee et al. (2011) conduziram a única revisão sistemática que avalia crioterapia para tumores brônquicos identificada, sendo que os autores concluem que a técnica é útil no manejo deste tipo de tumor, porém sua eficácia e indicação apropriada deve ser determinada em estudos controlados bem desenhados. ³⁶

Zhu et al. (2008) conduziram revisão sistemática de relatos de caso para avaliar radiofrequência, e identificaram a taxa de mortalidade variando de 0 a 5,6%; a taxa de recidiva tumoral local variou de 3% a 38,1%, mediana para sobrevida livre de progressão variou de 15 a 26,7 meses e taxas de sobrevida em 1, 2 e 3 anos foram de, respectivamente, 62 a 85%, 55 a 65% e 15 a 46%. ³⁷

Tabela 4. Sumário dos resultados das metanálises para desfechos oncológicos.

	N estudos (N pacientes)	Proporção % (IC 95%), I ²
RF (Câncer de pulmão primário e metástase) – Li et al. (2018)		
Taxa de sucesso	7 (372)	0,96 (0,93; 1,00), 76%
Taxa de recidiva	6 (294)	0,35 (0,12; 0,59), 97%
Taxa de progressão tumoral local	7 (678)	0,26 (0,20; 0,32), 62%
RF vs RT (Câncer de pulmão primário e metástase) - Bi et al. (2016)		
	N estudos (N pacientes)	Proporção % (IC 95%) RF vs RT
Taxa de controle tumoral local 1 ano	5 (142) vs 20 (2107)	77% (70%; 85%) vs 97% (96%; 98%), p< 0,001
Taxa de controle tumoral local 2 anos	4 (113) vs 22 (2137)	48% (37%; 58%) vs 92% (91%; 94%), p< 0,001
Taxa de controle tumoral local 3 anos	6 (248) vs 21 (2151)	55% (47%; 62%) vs 88% (86%; 90%), p< 0,001
Taxa de controle tumoral local 5 anos	4 (106) vs 6 (1192)	42% (30%; 54%) vs 86% (85%; 88%), p< 0,001
Sobrevida global 1 ano	12 (313) vs 27 (2467)	85% (80%; 89%) vs 85% (84%; 87%), p>0,05
Sobrevida global 2 anos	12 (295) vs 26 (2377)	67% (61%; 74%) vs 68% (66%; 70%), p>0,05
Sobrevida global 3 anos	9 (240) vs 21 (2003)	53% (45%; 61%) vs 56% (53%; 59%), p>0,05
Sobrevida global 5 anos	8 (216) vs 10 (1503)	32% (22%; 43%) vs 40% (35%; 45%), p>0,05

N: número, IC: intervalo de confiança, RF: radiofrequência, RT: radioterapia, I²: heterogeneidade, NR: não reportado.

QUESTÃO 2. Qual o impacto de termoablação em complicações?

Para complicações foram identificadas 7 revisões sistemáticas, sendo 2 seguidas de metanálises.

Li et al. (2018) conduziram revisão sistemática seguida de metanálise em que identificaram que após ablação por radiofrequência foram reportadas 190 complicações maiores em 20 estudos, resultando em uma taxa de 6% (IC 95%: 3%; 8%); complicações menores foram

estimadas em 27% (IC 95%: 14%; 41%) (Tabela 5). Destaca-se a elevada heterogeneidade para ambos os desfechos e presença de viés de publicação para desfecho complicações maiores, o que reduz a confiança no conjunto da evidência.³¹

Bi et al. (2016) conduziram revisão sistemática seguida de metanálise para comparar radioterapia e radiofrequência. Os autores identificaram que a complicação mais frequente para radiofrequência foi pneumotórax e para radioterapia pneumonite (Tabela 5).³³

Chen et al. (2017) conduziram revisão sistemática com o objetivo de identificar mortalidade relacionada a tratamento [e toxicidade específica por doença pulmonar intersticial (DPI)] em pacientes inoperáveis e identificaram uma taxa de 8,7% e 25%, respectivamente para ablação por radiofrequência. Comparativamente, mas sem análise de significância estatística, os autores identificaram as respectivas taxas para radioterapia ablativa estereotáxica 15,6% [25%], terapia de feixe de partículas 4,3% [18,2%] e cirurgia 2,2% (12%).³²

Ibrahim et al. (2016) conduziram revisão sistemática com o objetivo de descrever evidências sobre terapia sistêmica, cirurgia, radiofrequência e radioterapia para metástases em pulmão. Para radiofrequência os autores identificaram 7 estudos, sendo identificadas as seguintes complicações maiores: pneumotórax variando de 15% a 58%. A título de comparação os autores sumarizam as principais características para cirurgia, radioterapia e radiofrequência, sendo a morbidade de, respectivamente, 0 a 14,5%, 0 a 8% e 29 a 45%.³⁴

Schlijper et al. (2014) conduziram revisão sistemática para comparar cirurgia, radiofrequência e radioterapia e identificaram taxas de mortalidade relacionada ao tratamento para radiofrequência de 0% e de 1,4 a 2,4% para cirurgia.³⁵

Lee et al. (2011) conduziram a única revisão sistemática que avalia crioterapia para tumores brônquicos identificada, sendo que os autores concluem que a técnica é segura no manejo deste tipo de tumor. Dentre as complicações foram reportados enfisema mediastinal, hemoptise, hemorragia, fibrilação atrial, dispneia, pneumotórax e febre leve. Mortalidade em 30 dias variou de 0 a 7,1%.³⁶

Zhu et al. (2008) conduziram revisão sistemática de relatos de caso para avaliar radiofrequência, e identificaram a taxa de morbidade relacionada o procedimento variando de

15,2% a 55,6%; a complicação mais comum foi pneumotórax (4,5% a 61,1%), sendo que a maioria foi autolimitante e apenas 3,3 a 38,9% requereram inserção de dreno torácico.³⁷

Tabela 5. Sumário dos resultados da metanálise conduzida por Li et al. (2018) para complicações.

	N estudos (N pacientes)	Proporção (IC 95%), I ²
RF (Câncer de pulmão primário e metástase) – Li et al. (2018)		
Complicações maiores	20 (2279)	0,06 (0,03; 0,08), 85%
Complicações menores	12 (1830)	0,27 (0,14; 0,41), 97%
RF vs RT (Câncer de pulmão primário e metástase) - Bi et al. (2016)		
	N estudos (N pacientes)	Proporção (IC 95%), I ²
Pneumotórax (grau ≥ 1)	NR (655)	RF 0,31 (0,19; 0,43), NR
Pneumotórax (grau ≥ 3)	NR (625)	RF 0,13 (0,00; 0,27), NR
Pneumonite por radiação (grau ≥ 3)	NR (2111)	RT 0,02 (0,01; 0,04), NR
Fratura de costela	NR (2311)	RT 0,02 (0,01; 0,03), NR

N: número, IC: intervalo de confiança, RF: radiofrequência, RT: radioterapia, I²: heterogeneidade, NR: não reportado.

QUESTÃO 3. Qual o impacto de termoablação em desfechos de eficácia e segurança para pacientes com lesões menores?

Define-se neste dossiê como lesões menores aqueles de até 3,5 cm, ainda que algumas evidências sugiram maior benefício para lesões de até 3,0 cm. Foram identificados três estudos realizados com pacientes com esse perfil, os quais sugerem maiores benefícios em lesões menores.

Herrera et al.⁴² avaliaram 18 pacientes que foram tratados com RF. Para complicações foi identificada uma frequência de 53,8% de pneumotórax, 22,2% de pneumonite, 50% de efusão pleural pequena e 5,6% da insuficiência renal transitória. Após 6 meses de acompanhamento, RF alcançou resposta determinada por radiografia em oito de 12 pacientes com lesões menores que 5

cm, o que permitiu aos autores concluir que pacientes com tumores maiores respondem pobremente. Lee et al.⁴³ avaliaram 30 pacientes com câncer pulmonar ou metástases em pulmão inoperáveis fosse pelo avanço da doença, comorbidades ou opção do paciente. Com RF percutânea, necrose completa foi alcançada em 38% das lesões, parcial em 50%, sendo que necrose completa foi alcançada em todos os tumores menores que 3 cm. Sobrevida de pacientes com necrose completa (19,7 meses) foi significativamente melhor do que naqueles com necrose parcial (8,7 meses), $p < 0,01$. Akeboshi et al.⁴⁴ avaliaram 31 pacientes tratados com RF, sendo que a ablação foi considerada bem sucedida tecnicamente em todas as lesões. Necrose completa foi alcançada em 59% dos pacientes.

4.6. Interpretação e Recomendações

Diante das respostas supracitadas, observa-se que há estudos mostrando aplicações de radiofrequência e crioablação em tumores pulmonares, independente do status do paciente (operável ou inoperável) e tamanho de lesões. Revisões sistemáticas identificaram taxa de sucesso acima de 96%, taxa de recidiva menor que 59%, taxa de progressão tumoral local menor que 32%, complicações maiores inferiores a 8% e complicações menores inferiores a 41%. Comparação com radioterapia revela similaridade para sobrevida global de 1, 23, e 5 anos. Destaca-se que ao passo que pneumotórax, evento adverso associado ao uso de termoablação, apresenta na maioria dos casos resolução rápida e, portanto, menor gravidade, pneumonite, evento adverso associado à radioterapia, geralmente está associada a tratamentos de médio e longo prazo ou até mesmo sequelas.

Dessa forma, buscaram-se estudos primários realizados em pacientes inoperáveis ou com lesões menores que 3,5 cm. Nessa análise, foi identificada evidência primária que sugere que a esses pacientes há maiores benefícios de termoablação quando comparado a lesões maiores, sem prejuízo da segurança.

5 DOMÍNIO OPERACIONAL

Esse domínio consiste em analisar as variáveis externas e internas que podem influenciar a performance durante uso dos sistemas de ablação. Para contemplar as diversas variáveis de análise, esse domínio foi subdividido em diversos itens, de modo a facilitar a compreensão.

5.1. Fatores Humanos e Ergonomia

Como já foi abordado no domínio técnico deste dossiê, é recomendado que os sistemas de ablação sejam instalados em carrinhos próprios ou superfícies planas e lisas, de maneira que garanta estabilização do gerador central e das conexões de entrada e saída (gases, sistema de resfriamento) durante os procedimentos, minimizando riscos de desconexão e ausência de suprimento de energia/fluidos.

Não há informação expressa relacionada às categorias profissionais elegíveis para uso correto destes dispositivos, porém deve-se assumir que apenas Médicos cirurgiões das especialidades indicadas, especialistas em radiologia intervencionista e/ou cirurgia endovascular é que estão aptos para operar estes sistemas.

5.1.1. Segurança no trabalho

Não há relato nos manuais quanto à necessidade de equipamento de proteção individual específicos para uso destes sistemas. No entanto, por se tratar de procedimentos comumente realizado em centro cirúrgico, deve-se considerar os mesmos equipamentos de proteção individual necessários para este tipo de prática ou conforme protocolos assistenciais de cada instituição.

5.1.2. Usabilidade

Estes sistemas apresentam interface de fácil operação, baseados em comandos visuais e intuitivos, com uma sequência de simples execução e rápida visualização, de forma a demandar apenas que o profissional intervencionista e a equipe assistente

tenham boa interatividade com o sistema, sem que o mesmo represente uma barreira para o bom andamento da intervenção.

5.2. Treinamento

Conforme citado no item 5.1, os profissionais com qualificação profissional adequada para aplicação das técnicas serão submetidos a treinamentos específicos, fornecidos pelos fabricantes, para uso dos sistemas.

5.2.1. Curva de Aprendizagem

Os materiais fornecidos pelos fabricantes não apresentam uma relação explícita sobre a influência da curva de aprendizagem dos operadores no desempenho dos equipamentos de ablação para fornecer melhores resultados clínicos.

5.3. Infraestrutura: instalações e espaço físico

Os pisos devem ser de madeira, concreto ou azulejo de cerâmica. Se os pisos forem revestidos com material sintético, a umidade relativa deve ser de pelo menos 30%.

A qualidade de alimentação da rede elétrica deve ser a de um ambiente comercial ou hospitalar típico. Se o usuário precisar de operação contínua durante as interrupções da rede elétrica, recomenda-se que o gerador seja alimentado por uma fonte de alimentação ininterrupta ou bateria.

Os campos magnéticos de frequência de potência devem situar-se em níveis característicos da localização típica em ambiente comercial ou hospitalar típico.

Equipamentos portáteis e móveis de comunicação por RF não devem ser utilizados mais próximos, de qualquer parte do gerador, do que a distância de separação recomendada calculada a partir da equação aplicável à frequência do transmissor.

Não usar o gerador do sistema de ablação de RF em ambientes potencialmente inflamáveis ou explosivos.

Os componentes de uso único devem ser descartados como resíduos infecciosos. As agulhas e seringas intactas devem ser colocadas em um recipiente designado, à prova de vazamentos, resistente a perfurações, com um símbolo de risco biológico.

Todos os componentes e dispositivos elétricos e eletrônicos devem ser descartados de acordo com as leis e regulamentações locais.

5.4. Acessórios, Insumos e Armazenamento

É premissa básica para garantir funcionamento adequado que os sistemas de ablação sejam utilizados em conjunto com acessórios de cada fabricante, compatíveis com os respectivos modelos. Demais insumos essenciais para o funcionamento, como água estéril ou gases, não apresentam esta relação de dependência.

O gerador pode ser armazenado em temperatura de -30 °C a 70 °C (-22 °F a 158 °F) e umidade relativa de 10% a 90% (sem condensação). Se o sistema for armazenado em uma temperatura fora da sua faixa de normal, de 10 °C a 40 °C (50 °F a 104 °F), deve ficar na temperatura ambiente por duas horas antes do uso.

5.5. Manutenção de Equipamento Médico Assistencial

Se recomenda ao menos uma manutenção preventiva ao ano, bem como é indicado direcionar o envio de peças a uma assistência técnica em caso de falhas. Os custos com envio, mão de obra, atualização de software, calibração ou reposição de peça podem variar de acordo com o fabricante.

Os componentes reutilizáveis do sistema podem ser limpos com soluções de limpeza neutras, tais como álcool isopropílico a 70%. Deve-se tomar cuidado para manter os conectores sem umidade. Componentes reutilizáveis e acessórios devem ser armazenados em uma atmosfera limpa, seca e não corrosiva.

5.6. Fatores de Risco Relacionados ao Uso do Equipamento médico-assistencial

O tipo de operação recomendado é o uso contínuo, com intervalos intermitentes. Não há informações sobre o tempo de vida útil destes sistemas.

Quanto a fatores de risco, o tempo de exposição está intimamente relacionados aos tempos de procedimentos e frequência de utilização, não sendo possível determinar um tempo seguro de exposição. Dentre os fatores de risco inerentes ao uso dos sistemas de ablação, podem ocorrer:

- Energia: tensão de rede, temperatura alta/baixa, vibração e energia ultrassônica;
- Agentes químicos e biológicos: bactérias, vírus, infecção cruzada, reinfecção, exposição das vias respiratórias a resíduos ou gases;
- Por problemas de informação: instruções de uso incorretas, descrição inadequada das características de desempenho, especificação inadequada de utilização, especificações inadequadas dos acessórios a serem utilizados com o dispositivo;

5.7. Sustentabilidade

Como citado no item 5.3, os componentes de uso único devem ser descartados como resíduos infecciosos. As agulhas e seringas intactas devem ser colocadas em um recipiente designado, à prova de vazamentos, resistente a perfurações, com um símbolo de risco biológico.

Todos os componentes e dispositivos elétricos e eletrônicos devem ser descartados de acordo com as leis e regulamentações locais.

A Termoablação percutânea traz resultados robustos sobre seus benefícios econômicos em relação à Radiocirurgia Estereotáxica e radioterapia conformacional tridimensional no tratamento de pacientes com Carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 ou metástases pulmonares. A incorporação destes procedimentos resulta em uma diminuição de gastos para o sistema de saúde.

6.1. Análise de custo-efetividade – Desenho

Análise de cenário 1 – Crioablação

Essa análise tem por objetivo analisar a relação de custo efetividade incremental do uso termoablação por crioablação em comparação à Radiocirurgia Estereotáxica para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist *CHEERS Task Force Report*⁴⁵ (Quadro 6).

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Título	Análise de custo-efetividade do uso de termoablação por crioablação em comparação à Radiocirurgia Estereotáxica em pacientes com câncer de pulmão ou metástases pulmonares.
Contexto e objetivos	O tratamento padrão para pacientes com câncer de pulmão estágio T1 ou metástase pulmonares inelegíveis à cirurgia é a radioterapia, no entanto, um procedimento menos invasivo como a termoablação tem o potencial de apresentar benefícios em relação a custos e eventos adversos.
População-alvo	Pacientes com Carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 ou metástases pulmonares.
Perspectiva de análise	Sistema de Saúde Suplementar
Comparadores	Radiocirurgia Estereotáxica e radioterapia conformacional tridimensional
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i>
Taxa de desconto	5% a custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Reais (R\$)

Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais - Cadeia de Markov
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade univariada e probabilística foram conduzidas para permitir conclusões sobre a incerteza em torno dos pressupostos e insumos do modelo.
Premissas	1- Os pacientes não são submetidos a tratamento adjuvante, não há troca de tratamento após primeira intervenção. 2 – Assumiu-se três estados de transição, pré-progressão, progressão e morte, adaptando os estudos acima.

Análise de cenário 2 – Radiofrequência

Essa análise tem por objetivo analisar a relação de custo efetividade incremental do uso termoablação por radiofrequência em comparação à Radiocirurgia Estereotáxica para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist *CHEERS Task Force Report*⁴⁵ (Quadro 6).

Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Título	Análise de custo-efetividade do uso de termoablação por radiofrequência em comparação à Radiocirurgia Estereotáxica em pacientes com câncer de pulmão ou metástases pulmonares.
Contexto e objetivos	O tratamento padrão para pacientes com câncer de pulmão estadios T1 ou metástase pulmonares inoperáveis à cirurgia é a radioterapia, no entanto, um procedimento menos invasivo como a termoablação tem o potencial de apresentar benefícios em relação a custos e eventos adversos.
População-alvo	Pacientes com Carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 ou metástases pulmonares.
Perspectiva de análise	Sistema de Saúde Suplementar
Comparadores	Radiocirurgia Estereotáxica e radioterapia conformacional tridimensional
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i>
Taxa de desconto	5% a custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais - Cadeia de Markov
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade univariada e probabilística foram conduzidas para permitir conclusões sobre a incerteza em torno dos pressupostos e insumos do modelo.
Premissas	1- Os pacientes não são submetidos a tratamento adjuvante, não há troca de tratamento após primeira intervenção. 2 – Assumiu-se três estados de transição, pré-progressão, progressão e

6.1.1. População

A população alvo da análise de custo-efetividade consistiu em pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 ou metástases pulmonares.

6.1.2. Intervenção e comparadores

Os comparadores analisados foram Radiocirurgia Estereotáxica (SBRT) e radioterapia conformacional tridimensional (RCT 3D), em pacientes com câncer de pulmão ou metástase pulmonar.

6.1.3. Desfechos - medidas de efetividade

O desfecho analisado foram anos de vida.

6.1.4. Modelo escolhido

Para a presente análise, o modelo de estados transicionais do tipo Markov (Figura 4) foi desenvolvido.

Os pacientes entram no modelo após serem submetidos à termoablação, Radiocirurgia Estereotáxica ou radioterapia conformacional tridimensional. Para cada ano do modelo (1 ciclo), pacientes podem permanecer no estado de saúde “pré-progressão”, podem seguir para o estado de saúde “recorrência”, migrar para o estado de metástase ou podem ir para o estado absoritivo “morte”. Pacientes no estado “recorrência” podem seguir para o estado de metástase ou morrer, e por fim, pacientes no estado metástase podem permanecer nesse estado ou podem morrer.

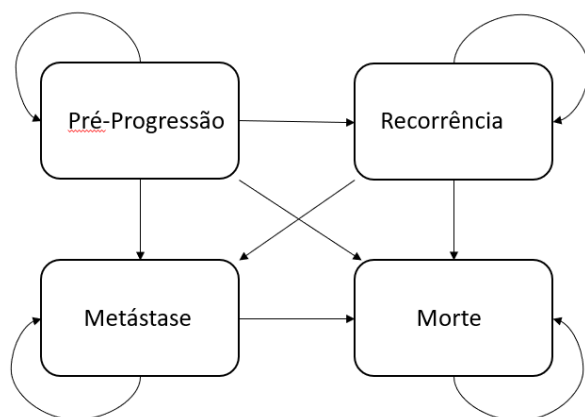


Figura 4. Esquema do modelo de decisão

6.1.5. Horizonte temporal

A presente análise avalia um horizonte temporal *lifetime*.

6.1.6. Efeitos

As probabilidades de transição dos estados de pré-progressão e recorrência são oriundas dos estudos de Araújo et al.⁴⁶, Berry et al.⁴⁷ e da base de dados do *National Cancer Institute* (SEER). As probabilidades de transição para o estado de metástase foram obtidas do estudo de Sher et al.⁴⁸ e Bradley et al.⁴⁹. Por fim, a probabilidade de mortalidade de pacientes são oriundas do estudo de Sher et al.⁴⁸.

Tabela 6. Matriz de transição – Termoablação.

Para	Pré-Progressão	Recorrência	Metástase	Morte
De Pré-Progressão	0,100	0,350	0,130	0,420
Recorrência	---	0,170	0,130	0,700
Metástase	---	---	0,300	0,700
Morte	---	---	---	1,000

Tabela 7. Matriz de transição – SBRT

Para	Pré-Progressão	Recorrência	Metástase	Morte
De Pré-Progressão	0,330	0,120	0,130	0,420
Recorrência	---	0,170	0,130	0,700
Metástase	---	---	0,300	0,700
Morte	---	---	---	1,000

Tabela 8. Matriz de transição – RCT 3D

Para	Pré-Progressão	Recorrência	Metástase	Morte
------	----------------	-------------	-----------	-------

<i>De</i>	Pré-Progressão	0,070	0,380	0,130	0,4200
	Recorrência	---	0,170	0,130	0,700
	Metástase	---	---	0,300	0,700
	Morte	---	---	---	1,000

6.1.7. Perspectiva

Essa avaliação foi realizada sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

6.1.8. Custos

Os custos foram separados nos seguintes grupos: custos relacionados ao estado pré-progressão, custos relacionados ao estado recorrência incluindo complicações, custos da metástase, que envolvem os custos de quimioterapia e por fim, custo de morte.

Os custos obtidos para realização dos procedimentos a seguir foram obtidos de dados obtidos por especialistas e da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos⁵⁰.

Pré-progressão

Os custos considerados para os pacientes em pré-progressão incluem o custo de aquisição e acompanhamento de cada procedimento. Tais custos são apresentados nas Tabela 9 a Tabela 12.

Tabela 9. Custos Pré-Progressão – Termoablação por crioablação.

Componente	Custo (R\$)
Internação 1 dia	R\$ 2.000,00
Sistema coaxial de biópsia por agulha	R\$ 300,00
Ablação percutânea de tumor torácico	R\$ 2.964,16
Probe	R\$ 12.375,00
Gases	R\$ 1.000,00
Demais custos (compressas, etc.)	R\$ 1.000,00
Total	R\$ 19.639,16

Tabela 10. Custos Pré-Progressão – Termoablação por Radiofrequência.

Componente	Custo (R\$)
Internação 1 dia	R\$ 2.000,00
Sistema coaxial de biópsia por agulha	R\$ 300,00
Ablação percutânea de tumor torácico	R\$ 2.964,16
Probe	R\$ 8.250,00
Demais custos (compressas, etc.)	R\$ 1.000,00
Total	R\$ 16.264,16

Tabela 11. Custos Pré-Progressão – SBRT.

Componente	Custo (R\$)
1o dia SBRT	R\$ 13.891,47
Dias subsequentes SBRT	R\$ 2.237,96
Simulação SBRT	R\$ 515,85
Sistema de imobilização SBRT	R\$ 853,49
Planejamento de TC	R\$ 2.202,28
Internação 1 dia	R\$ 2.000,00
Dreno de Pneumotorax	R\$ 325,00
Total	R\$ 22.026,04

Tabela 12. Custos Pré-Progressão – RCT 3D

Componente	Custo (R\$)
RCT 3D	R\$ 867,343.99
Internação 1 dia	R\$ 2.000,00
Simulação	R\$ 515.85
Sistema de imobilização	R\$ 853.49
Planejamento de Tomografia Computadorizada	R\$ 2,202.28
Tomografia computadorizada	R\$ 7,629.80
Total	R\$ 880,545.41

Recorrência

Pacientes que se encontram no estado de saúde “Recorrência” tem como custo a realização de tomografias mensalmente e de cuidados de suporte em domicílio por 6 meses, para todos os procedimentos. Além desses custos, foram adicionados os custos relacionados às complicações de cada procedimento, de acordo com a probabilidade dos eventos.

As probabilidades de eventos adversos são apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13. Probabilidade de eventos adversos

Componente	Custo (R\$)	Referência
Termoablação		
Pneumotórax	8%	Sher et al. ⁴⁸
SBRT		
Dor em parede torácica	20%	Sher et al. ⁴⁸
Pneumonite grau 2/3	20%	Sher et al. ⁴⁸
RCT 3D		
Dor em parede torácica	20%	Sher et al. ⁴⁸
Pneumonite grau 2/3	20%	Sher et al. ⁴⁸

As descrições dos procedimentos considerados para o estado de saúde “Recorrência” encontram-se nas Tabela 14 a Tabela 16. Os custos de recorrência e

eventos adversos totalizam R\$ 32.540 para pacientes que utilizam a Termoablação, R\$ 32.896,48 para pacientes submetidos a SBRT e por fim, R\$32.893,43 para pacientes que realizam RCT 3D.

Tabela 14. Custos Recorrência - Termoablação

Componente	Custo (R\$)
Custos pós-progressão gerais	
Tomografia computadorizada	R\$ 7.629,80
Cuidados de suporte	R\$ 24.440,40
Custos Eventos adversos - Termoablação	
Pneumotórax	R\$ 314,89
Internação 1 dia	R\$ 2.000,00
Consulta medico	R\$ 1.214,50
Planejamento de Tomografia Computadorizada	R\$ 2.202,28
Tomografia computadorizada	R\$ 635,82
TOTAL	R\$25.949,80

Tabela 15. Custos Recorrência – SBRT

Componente	Custo (R\$)
Custos pós-progressão gerais	
Tomografia computadorizada	R\$ 7.629,80
Cuidados de suporte	R\$ 24.440,40
Custos Eventos adversos - SBRT	
Dor em parede torácica	R\$ 15,25
Pneumonite grau 2/3	R\$ 1.041,00
Raio x	R\$ 60,65
Prova função pulmonar	R\$ 161,41
Prednisona	R\$ 14,97
Planejamento de Tomografia Computadorizada	R\$ 2.202,28
Tomografia computadorizada	R\$ 635,82
TOTAL	R\$32.896,48

Tabela 16. Custos Recorrência – RCT 3D

Componente	Custo (R\$)
Custos pós-progressão gerais	
Tomografia computadorizada	R\$ 7.629,80
Cuidados de suporte	R\$ 24.440,40
Custos Eventos adversos – RCT 3D	
Pneumonite grau 2/3	R\$ 1.041,00
Raio x	R\$ 60,65
Prova função pulmonar	R\$ 161,41
Prednisona	R\$ 14,97
Planejamento de Tomografia Computadorizada	R\$ 2.202,28
Tomografia computadorizada	R\$ 635,82
TOTAL	R\$ 32.893,43

Metástase

Pacientes que transitaram para o estado de saúde “metástase” tem como custos incluídos os custos de consulta médica e Quimioterapia como apresentado na Tabela 17.

Tabela 17. Custos metástase

Componente	Custo (R\$)
Consulta Médica	R\$ 1.117,80
Quimioterapia	R\$ 57.254,10
TOTAL	R\$ 58.371,90

Morte

Pacientes que transitam para o estado “morte” tem como fonte de custos os custos de fim de vida que envolvem consultas ao médico, custos de internações adaptados do estudo de Souza et al.⁵¹ e cuidados em domicílio, apresentados na

Tabela 18.

Tabela 18. Custos Morte

Componente	Custo (R\$)
Custos de fim de vida	
Visita ou consulta hospitalar do médico assistente	R\$ 1.214,50
Internação – 7 dias	R\$ 14.000,00
Cuidados em domicílio	R\$ 2.851,38
TOTAL	R\$ 18.065,88

6.1.9. Análise de sensibilidade probabilística multivariada

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada é multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 iterações), considerando todos os parâmetros do modelo, com exceção de custos oriundos da Tabela CMED e CBHPM.

Parâmetros cuja natureza variaram entre 0 e infinito foram atribuídas curvas de distribuição Gama ao passo que para parâmetros cuja natureza variaram entre 0 e 1 foram utilizadas curvas de distribuição Beta.

6.1.10. Suposições do modelo

1- Os pacientes não são submetidos a tratamento adjuvante, não há troca de tratamento após primeira intervenção.

2 – Assumiu-se três estados de transição, pré-progressão, progressão e morte, adaptando os estudos acima.

6.2. Análise de custo-efetividade – Resultados

6.2.1. Resultados determinísticos do caso-base – Cenário 1 - Crioablação

Levando em consideração os custos apresentados, um horizonte temporal *lifetime* bem como os efeitos clínicos de ambos os tratamentos, os resultados do caso base Tabela 19.

Observa-se que, para o desfecho analisado (anos de vida), a termoablação por crioablação é dominante em relação ao procedimento de RCT 3D, e é uma alternativa custo-efetiva em comparação ao SBRT, possuindo eficácia semelhante por um custo menor.

Tabela 19. Caso base do modelo.

Tratamento	Custo Total (R\$)	Anos de vida	Custo incremental (R\$)	Anos de vida incremental	RCEI (R\$)
Termoablação	R\$ 155.380	0,54	-	-	-
SBRT	R\$ 166.775	0,66	-R\$ 11.394	-0,11	R\$ 101.426,35
RCT 3D	R\$1.064.259	0,53	-R\$ 908.879	0,01	Termoablação dominante

RCEI: relação de custo-efetividade incremental.

6.2.2. Resultados determinísticos do caso-base – Cenário 1 - Radiofrequência

Levando em consideração os custos apresentados, um horizonte temporal *lifetime* bem como os efeitos clínicos de ambos os tratamentos, os resultados do caso base na Tabela 20.

Observa-se que, para o desfecho analisado (anos de vida), a termoablação por radiofrequência é dominante em relação ao procedimento de RCT 3D, e é uma alternativa custo-efetiva em comparação ao SBRT, possuindo eficácia semelhante por um custo menor.

Tabela 20. Caso base do modelo.

Tratamento	Custo Total (R\$)	Anos de vida	Custo incremental (R\$)	Anos de vida incremental	RCEI (R\$)
Termoablação	R\$ 149.992	0,54	-	-	-
SBRT	R\$ 166.775	0,66	-R\$ 16.782	-0,11	R\$ 149.389,08
RCT 3D	R\$1.064.259	0,53	-R\$ 914.267	0,01	Termoablação dominante

RCEI: relação de custo-efetividade incremental.

6.3. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada

Levando em consideração as incertezas do modelo, foi realizada análise probabilística multivariada.

É possível observar nas figuras apresentadas que as técnicas de termoablação apresentam a mesma efetividade por um custo menor quando comparado ao RCT 3D, e uma eficácia semelhante por um custo menor quando comparado ao SBRT.

Análise de cenário 1 – Crioablação

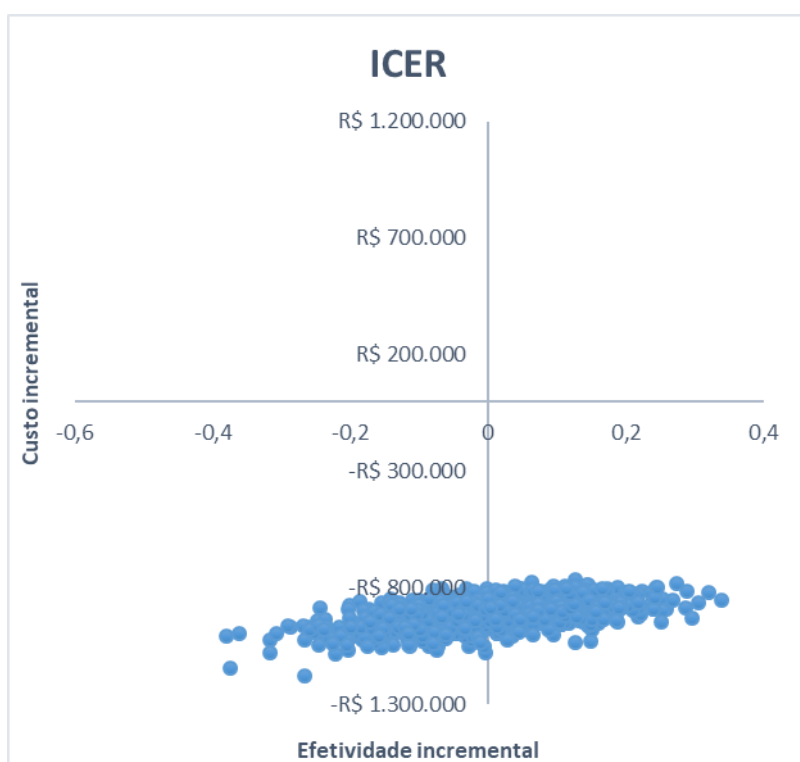


Figura 5. Gráfico de dispersão para anos de vida – Termoablação vs RCT 3D



Figura 6. Gráfico de dispersão para anos de vida– Termoablação vs SBRT

Ao analisar as curvas de aceitabilidade apresentadas nas Figura 7 e Figura 8 é possível observar que a Termoablação é uma alternativa custo-eficaz ao longo de diversos valores de disponibilidade a pagar.

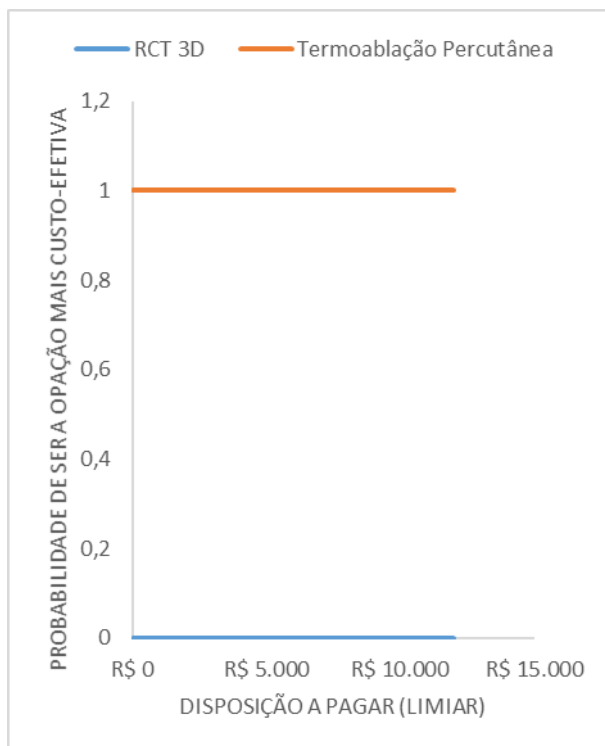


Figura 7. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) Termoablação vs RCT 3D.

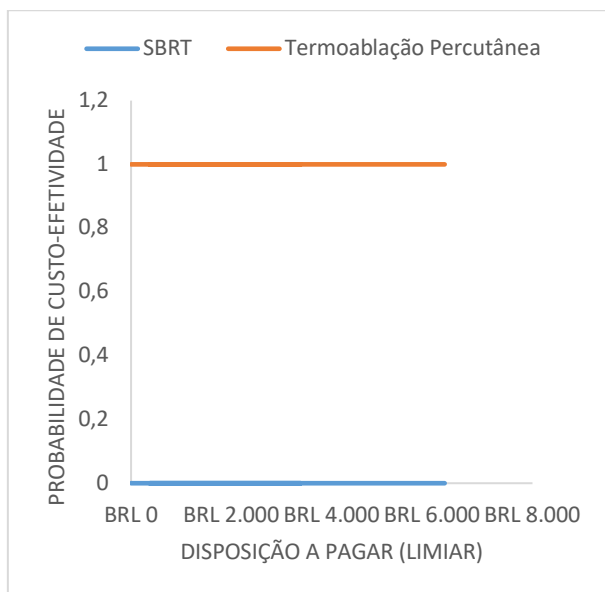


Figura 8. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) Termoablação vs SBRT

Análise de cenário 2 - Radiofrequência

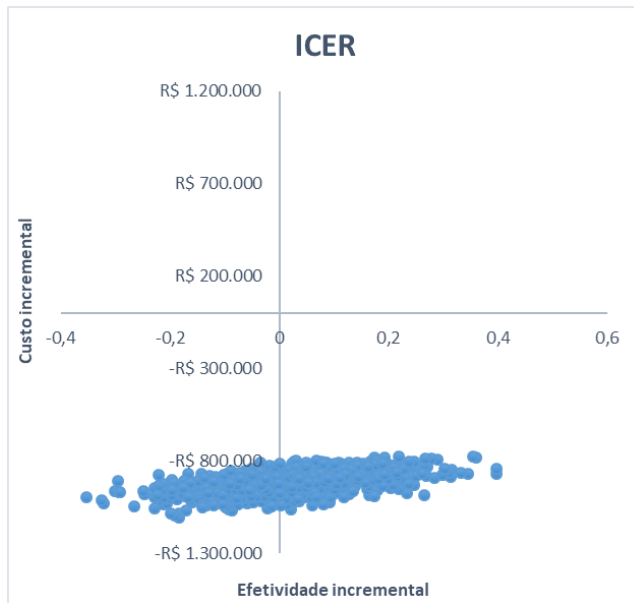


Figura 9. Gráfico de dispersão para anos de vida – Termoablação por crioablação vs RCT 3D



Figura 10. Gráfico de dispersão para anos de vida– Termoablação por crioablação vs SBRT

As curvas de aceitabilidade são apresentadas nas Figura 11 e Figura 12 é possível observar que a Termoablação é uma alternativa custo-eficaz ao longo de diversos valores de disponibilidade a pagar.

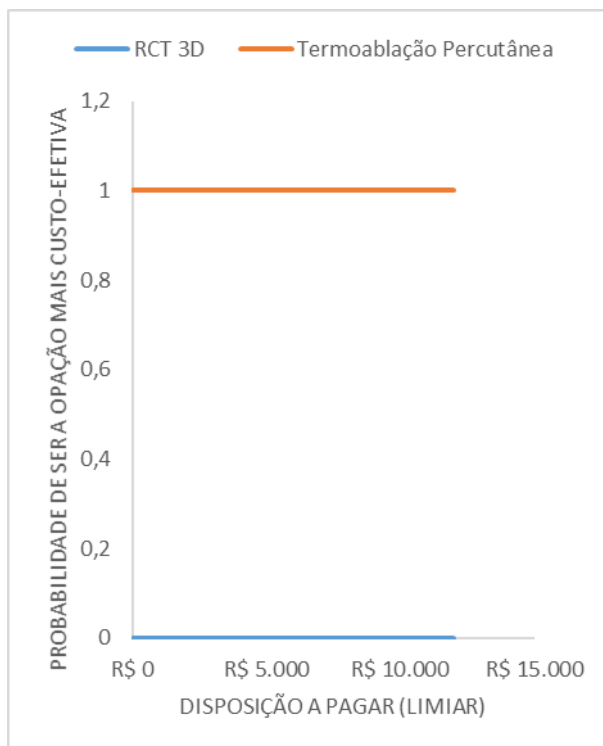


Figura 11. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) Termoablação por radiofrequência vs RCT 3D.

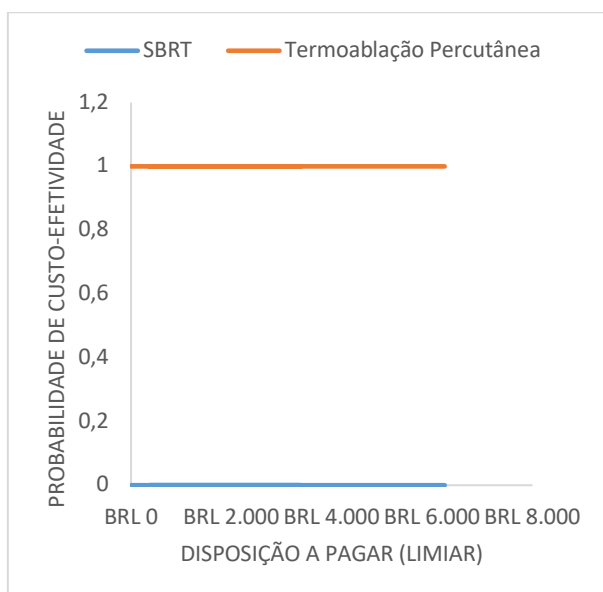


Figura 12. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) Termoablação por radiofrequência vs SBRT

6.4. Conclusões sobre análise de custo-efetividade

Ao analisar os resultados de custo-efetividade dos cinco primeiros anos, observa-se que em ambos os cenários as técnicas de Termoablação apresentam uma RCEI dominante quando comparadas à RCT 3D para o desfecho de anos de vida ganhos. Ao avaliar o mesmo desfecho comparando com SBRT, ambas as Termoablações apresentam uma efetividade similar, por um custo melhor. Em pacientes que não são elegíveis à SBRT, o uso das técnicas de Termoablação é uma opção viável para tratar carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1, bem como metástases pulmonares.

6.5. Análise de impacto orçamentário - Desenho

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação do procedimento de Termoablação percutânea para tratamento de pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 no Sistema Suplementar de Saúde (SSS). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR⁵². Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 13.

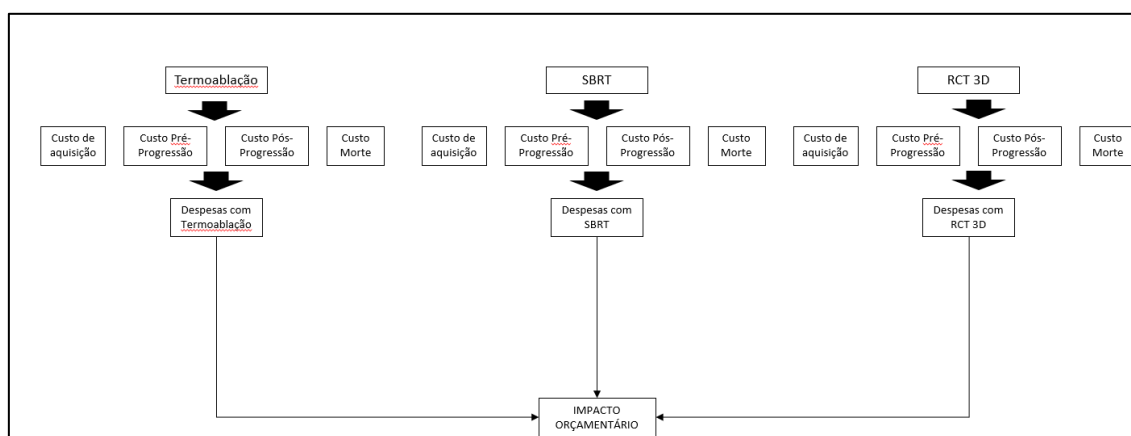


Figura 13. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.

6.5.1. População

A população-alvo para a termoablação de tumores pulmonares foi constituída da somatória de pacientes elegíveis para o procedimento:

- 1) pacientes em estadio I inoperáveis;
- 2) pacientes com metástases pulmonares.

O racional para determinar o número de pacientes em estadio I inoperáveis se baseou nas estimativas do INCA para casos novos de câncer de pulmão no Brasil em 2018, para homens e mulheres⁵³. Em seguida, os dados foram estratificados apenas para CPCNP⁵⁴, dos quais 13,4% são pacientes em estadio I⁵⁵. Por fim, Islam et al.⁵⁶ demonstraram que cerca 19% destes pacientes em estadio I não são elegíveis à cirurgia, portanto, poderão ser submetidos à ablação. O complemento da população-alvo foi calculada com base nas estimativas de novos casos de câncer no Brasil para homens e mulheres⁵⁷, exceto câncer de pulmão, para os quais se estima a ocorrência de metástases pulmonares em

20% a 54% dos casos⁵⁸, e por fim, aplicou-se a mesma proporção de 19% de pacientes ineleáveis à cirurgia.

Tabela 21. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.

Ano	Projeção Casos CPNPC e metástase pulmonar
Ano 1	14.080
Ano 2	14.175
Ano 3	14.226
Ano 4	14.353
Ano 5	14.285

6.5.2. Dinâmica de mercado – Market share

O *market share* entre as tecnologias avaliadas foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado final e por possuírem muita incerteza, esses parâmetros são explorados em análise de cenário. As proporções utilizadas no caso base são apresentadas a seguir (Tabela 22):

Tabela 22. Dinâmica de mercado proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão conservadora					
Cenário Atual					
Termoablação - Percutânea	0%	0%	0%	0%	0%
SBRT	90%	90%	90%	90%	90%
RCT 3D	10%	10%	10%	10%	10%
Cenário Proposto					
Termoablação - Percutânea	2%	5%	8%	11%	13%
SBRT	90%	88%	87%	86%	85%
RCT 3D	8%	7%	5%	3%	2%
Difusão otimista					
Cenário Atual					
Termoablação - Percutânea	0%	0%	0%	0%	0%
SBRT	90%	90%	90%	90%	90%
RCT 3D	10%	10%	10%	10%	10%
Cenário Proposto					
Termoablação - Percutânea	5%	8%	11%	13%	18%
SBRT	88%	86%	85%	84%	81%
RCT 3D	7%	6%	4%	3%	1%

6.5.3. Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos.

6.5.4. Perspectiva

A perspectiva dessa análise de impacto orçamentário foi do Sistema de Saúde Suplementar.

6.5.5. Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos da análise de custo-efetividade.

6.6. Análise de impacto orçamentário - Resultados

6.7. Resultados determinísticos do caso-base - Crioablação

Os resultados do caso base para Crioablação encontram-se apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base) em R\$ - Crioablação.

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Custos de aquisição					
Cenário atual	11.010.381.336	11.084.513.965	11.155.757.362	11.224.072.169	11.289.468.632
Cenário proposto	11.007.304.251	10.834.822.612	10.778.033.646	10.716.833.645	10.652.909.384
Impacto orçamentário	-3.077.084	-249.691.352	-377.723.715	-507.238.524	-636.559.247
Custos de oportunidade					
Cenário atual	11.363.737.277	11.475.391.046	11.636.083.768	11.758.904.986	11.850.057.572
Cenário proposto	11.343.585.692	11.310.124.535	11.300.806.158	11.249.307.366	11.188.130.847
Impacto orçamentário	-20.151.584	-165.266.511	-335.277.610	-509.597.619	-661.926.724

Com base nos parâmetros utilizados, a análise de impacto orçamentário evidenciou que a utilização do procedimento de termoablação para pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 resulta em economia para o sistema de saúde, tanto no cenário em que se leva em conta apenas o custo de aquisição dos

equipamentos

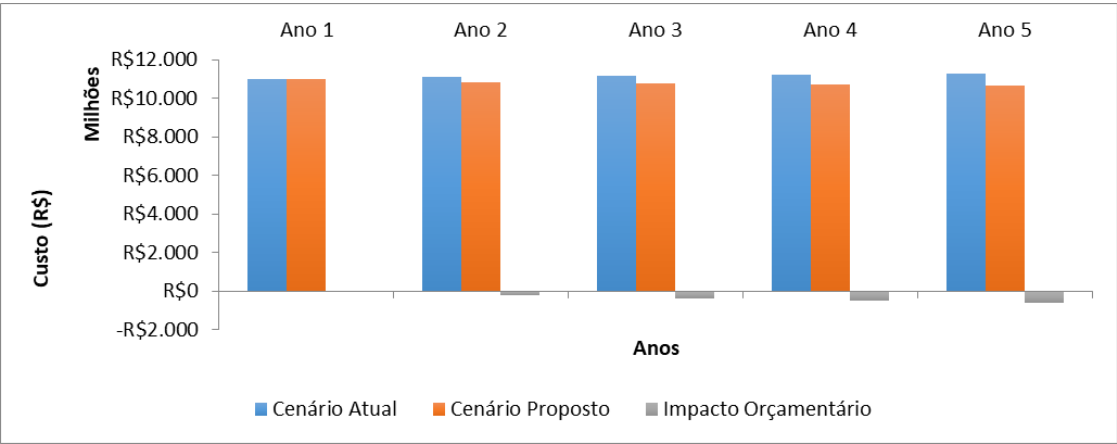


Figura 14) e como no cenário em que se leva em conta os custos totais de tratamento (Figura 15).

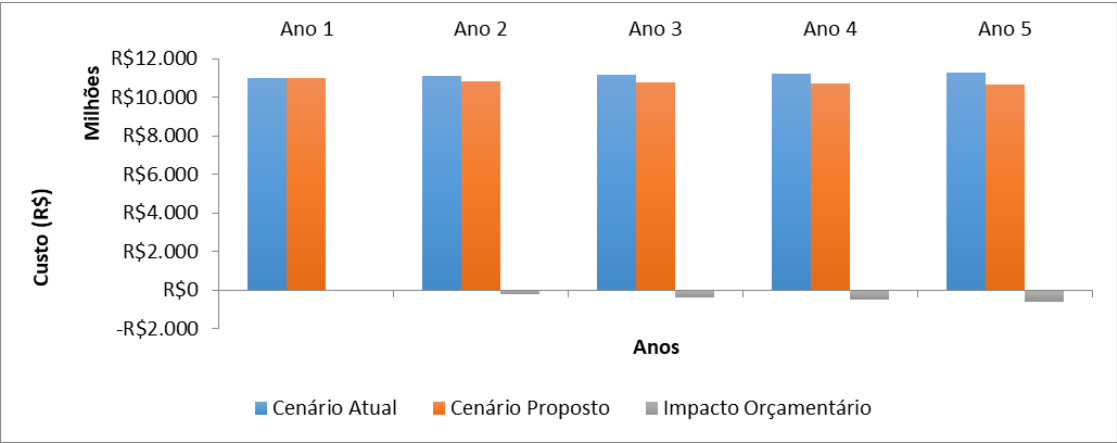


Figura 14. Impacto orçamentário resultante da incorporação do procedimento de termoablação, considerando apenas custos de aquisição.

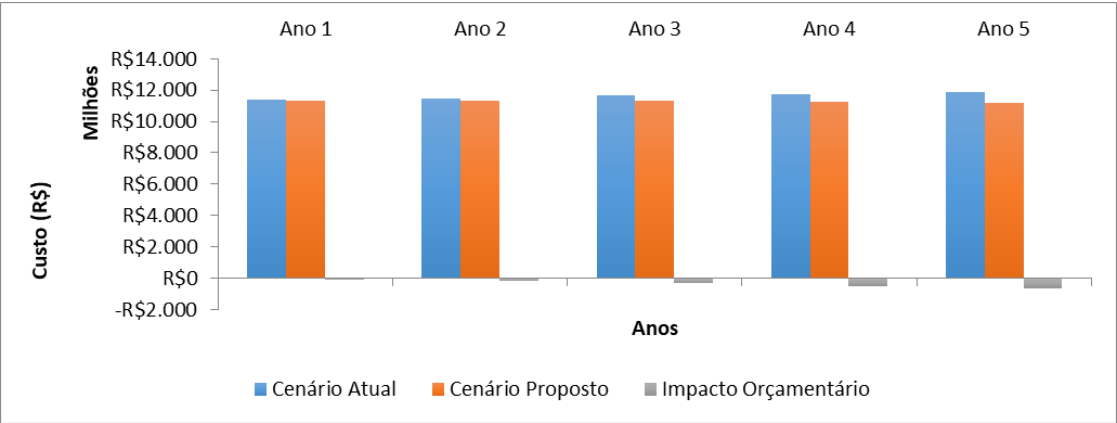


Figura 15. Impacto orçamentário resultante da incorporação do procedimento de termoablação, considerando custos totais de tratamento.

6.8. Resultados determinísticos do caso-base - Radiofrequência

Os resultados do caso base para Radiofrequência encontram-se apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base) em R\$ - Radiofrequência.

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Custos de aquisição					
Cenário atual	11.010.381.336	11.084.513.965	11.155.757.362	11.224.072.169	11.289.468.632
Cenário proposto	11.007.304.251	10.834.822.612	10.778.033.646	10.716.833.645	10.652.909.384
Impacto orçamentário	-3.077.084	-249.691.352	-377.723.715	-507.238.524	-636.559.247
Custos de oportunidade					
Cenário atual	11.363.737.277	11.475.391.046	11.636.083.768	11.758.904.986	11.850.057.572
Cenário proposto	11.343.448.414	11.309.765.301	11.300.213.872	11.248.478.455	11.187.133.031
Impacto orçamentário	-20.288.862	-165.625.745	-335.869.895	-510.426.530	-662.924.540

Com base nos parâmetros utilizados, a análise de impacto orçamentário evidenciou que a utilização do procedimento de termoablação por radiofrequência para pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 resulta em economia para o sistema de saúde, tanto no cenário em que se leva em conta apenas o custo de aquisição dos equipamentos (

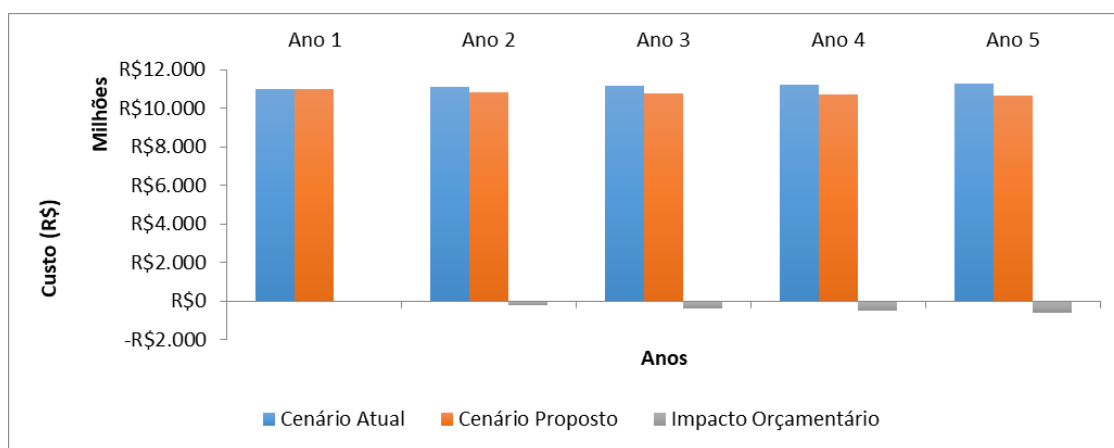


Figura 14) e como no cenário em que se leva em conta os custos totais de tratamento (Figura 15).

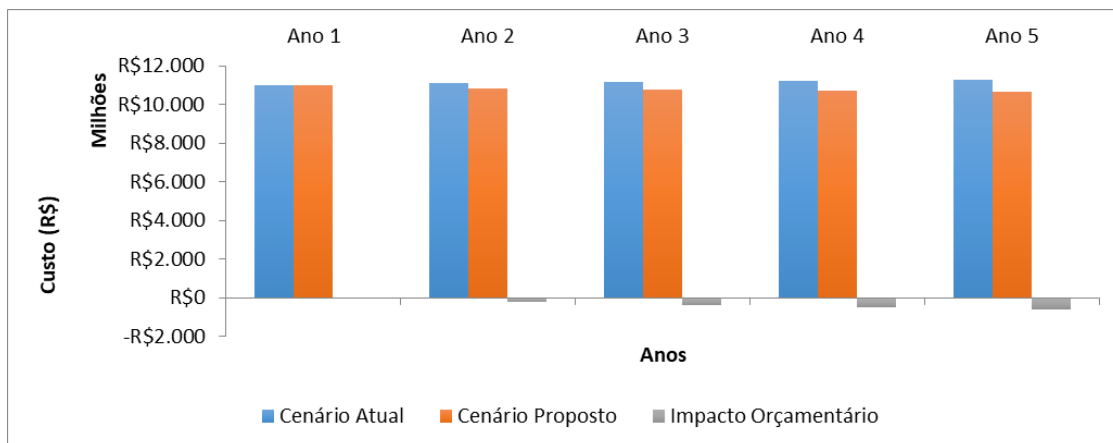


Figura 16. Impacto orçamentário resultante da incorporação do procedimento de termoablação, considerando apenas custos de aquisição.

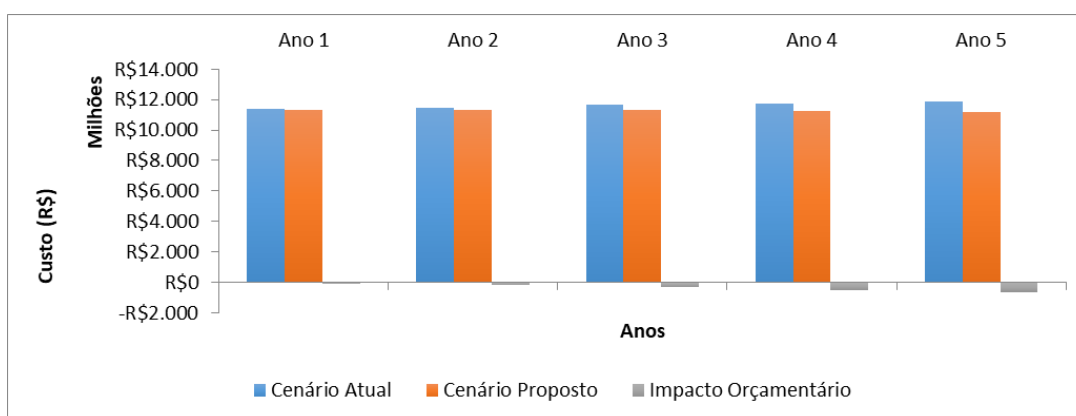


Figura 17. Impacto orçamentário resultante da incorporação do procedimento de termoablação, considerando custos totais de tratamento.

6.9. Conclusões sobre análise de impacto orçamentário

A utilização dos procedimentos de Termoablação percutânea por Radiofrequência e por Crioablação em detrimento dos procedimentos de SBRT e RCT 3D em pacientes que apresentam carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 resulta em diminuição de gastos para o sistema de saúde, tanto quando leva-se em conta apenas o custo de aquisição da tecnologia, como quando são levados em conta os custos totais de tratamento em um horizonte temporal de 5 anos. Esses resultados são dependentes das suposições do modelo em questão.

7 DOMÍNIO INOVAÇÃO

Atualmente não há significativa produção de dispositivos de ablação nacionais. No entanto, diversas linhas de pesquisa apontam para o potencial de desenvolvimento tecnológico nesta área.

A maior parte dos sistemas de ablação e acessórios que são utilizados para a finalidade clínica deste dossiê são provenientes de fabricantes estrangeiros, não sendo encontrados registros de produtos fabricados no Brasil. Há registro na ANVISA de sistema de ablação e eletrodos de fabricante nacional, cujas indicações clínicas não contemplam os objetivos aqui pretendidos.^{59,60}

Mesmo não havendo dados robustos sobre volume produzido e capacidade industrial instalada, é possível notar movimentos em direção ao desenvolvimento das técnicas de ablação, disseminação de uso e aperfeiçoamento dos sistemas e acessórios.

Uma das iniciativas é o projeto Sofia, que consiste em produzir um equipamento de ablação para tratar pacientes com câncer hepático, desenvolvido pela Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília, inclusive sendo premiado na 16ª edição do Prêmio de Incentivo em Ciência, Tecnologia e Inovação para o SUS, em 2017.^{61,62} Além da primeira colocação, uma quantia de R\$ 50 mil foi conquistada pelo reconhecimento da iniciativa e sua importância. Um dos desdobramentos deste projeto, por exemplo, é uma dissertação de mestrado da mesma universidade, que buscou desenvolver um tipo de eletrodo para o Sofia.⁶³

Ainda em nível de pesquisa, são encontradas muitas linhas voltadas para as técnicas ablativas em cardiologia. Além desta área, há outros dois exemplos vindos da Universidade de São Paulo (USP): uma tese de doutorado sobre uso da ablação por RFA do parênquima renal e uma linha de pesquisa sobre tratamento de nódulos tireoideanos benignos com ablação percutânea.^{64,65}

8 RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE

O uso da Termoablação como tratamento para pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 ou metástases pulmonares resulta em benefícios equivalentes e diminuição de custos quando comparado à Radiocirurgia Estereotáxica, e melhores benefícios e diminuição nos custos quando comparada à Radioterapia conformacional tridimensional.

Diante das evidências científicas disponíveis, há um alto nível de evidência para afirmar que a termoblação percutânea proporciona um maior valor de anos de vida ganhos quando comparada à RCT 3D, e resulta em um valor levemente inferior de anos de vida ganhos e de quando comparado à SBRT.

A avaliação econômica da incorporação da Termoablação Percutânea como opção para pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 e metástases pulmonares demonstrou que a Termoablação percutânea tem uma eficácia similar, por um custo inferior, sendo que a RCEI para o uso de SBRT é de cerca de R\$ 49.445 por ano de vida ganho, sendo assim, a Termoablação é custo-efetiva. Quando comparada à RCT 3D, a Termoablação Percutânea, apresenta uma maior eficácia por um menor custo, sendo, portanto, dominante.

Por fim, a análise de impacto orçamentário demonstrou potencial para reduzir gastos nos cinco anos de análise.

Recomenda-se a incorporação da tecnologia de Termoablação Percutânea como alternativa para pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio 1 ou metástases pulmonares.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Oncoguia. Os Pulmões [Internet]. 2014. [cited 2018 May 3]. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/os-pulmoes/568/150/>
2. Physiopedia. Lung Anatomy [Internet]. [cited 2018 May 3]. Available from: https://www.physio-pedia.com/Lung_Anatomy
3. Instituto Oncoguia. Tipos de Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células [Internet]. 2014. [cited 2018 May 2]. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-cancer-de-pulmao/1577/196/>
4. Medline Plus. Lung Cancer [Internet]. 2018 [cited 2018 May 3]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/007270.htm>
5. Instituto Oncoguia. Fatores de Risco do Câncer de Pulmão de não Pequenas Células [Internet]. 2014 [cited 2018 May 3]. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/fatores-de-risco-do-cancer-de-pulmao-de-nao-pequenas-celulas/10177/1070/>
6. INCA. Estimativa 2018 - Brasil - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2018. [cited 2018 May 2]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>
7. NICE. Percutaneous radiofrequency ablation for primary and secondary lung cancers. 2006 [cited 2018 May 3];(July). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg372/chapter/2-The-procedure>
8. NICE. Microwave ablation for treating primary lung cancer and metastases in the lung. 2013 [cited 2018 May 3]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG469>
9. Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, Yashiro H, Inoue M, Nakatsuka S, et al. Percutaneous Cryoablation for the Treatment of Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. [cited 2018 Oct 3]; Available from: www.plosone.org
10. NICE. Treating non-small-cell lung cancer - NICE Pathways [Internet]. 2018. [cited 2018 May 3]. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treating-non-small-cell-lung-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-ablation-procedures-for-primary-and-secondary-lung-cancers>
11. NICE. Photodynamic therapy for localised inoperable endobronchial cancer. 2005 [cited

- 2018 May 3]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG137>
12. NICE. Treating small-cell lung cancer - NICE Pathways [Internet]. [cited 2018 May 3]. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treating-small-cell-lung-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-first-line-treatment>
 13. Abreu CECV, Ferreira PPR, Moraes FY de, Neves Jr WFP, Gadia R, Carvalho H de A, et al. Stereotactic body radiotherapy in lung cancer: an update. J Bras Pneumol [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Oct 3];41(4):376–87. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132015000400376&lng=en&tlng=en
 14. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Auto Suture [Internet]. 2018 [cited 2018 May 14]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/?#/empresas/250040243969731/?cnpj=01645409000128>
 15. ANVISA. Registro ANVISA nº 10349000494 - SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RF COOL TIP SÉRIE E - VÁLIDO [Internet]. 2018 [cited 2018 May 14]. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=10349000494>
 16. ANVISA. Registro ANVISA nº 80410900047 - SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RÁDIOFREQUÊNCIA - VÁLIDO [Internet]. 2018 [cited 2018 May 14]. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=80410900047>
 17. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Surgical Line [Internet]. 2018 [cited 2018 May 14]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/?#/empresas/25351481940200713/?cnpj=07330175000106>
 18. ANVISA. Registro ANVISA nº 80181930032 - CRYOCARE E CRYOPROBE - VÁLIDO.
 19. ANS. Relatório da Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – 2018 para submissão à Consulta Pública [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 24]. Available from: http://www.ans.gov.br/images/Relatorio_CP_final_26.06.2017.pdf
 20. James SLJ. Interventional Techniques. In: Davies AM, Sundaram M, James SLJ, editors. Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions: Techniques and Applications [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 95–109. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-540-77984-1_6

21. Medical R. Manual V-1000 e M-3004. 2017;
22. Covidien. Manual do usuário do sistema de ablação de RF Cool-tip™ série E. 2013.
23. HealthTronics. CryoCare System - Operator's Manual. 2017.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
25. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
26. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
27. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
28. Hane PJ. Newsbreaks: Elsevier announces Scopus service. Inf Today 2004. 2017.
29. Khan GSC, Stein AT. Adaptação transcultural do instrumento Appraisal of Guidelines for Research - Evaluation II (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas. Cad Saude Publica. 2014 May;30(5):1111–4.
30. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016 Jan;69:225–34.
31. Li M.; Chen, W.; Yi, S. G. X. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for lung cancers: A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol. 2018;100:92–8.
32. Chen S.; Nossent, E. J.; Boldt, R. G.; Warner, A.; Palma, D. A.; Louie, A. V. H. S. Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017/06/06. 2017;98(3):622–31.
33. Bi K.; Zheng, X.; Kong, F. S. N. S. Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Pooled Analysis. Int J Radiat Oncol Biol

- Phys. 2016/08/02. 2016;95(5):1378–90.
34. Ibrahim L.; Yazbeck, C.; Kattan, J. T. T. Systemic Versus Local Therapies for Colorectal Cancer Pulmonary Metastasis: What to Choose and When? *J Gastrointest Cancer*. 2016/04/16. 2016;47(3):223–31.
 35. Schlijper J. P.; Houben, R.; Dingemans, A. M.; Wildberger, J. E.; Van Raemdonck, D.; Van Cutsem, E.; Haustermans, K.; Lammering, G.; Lambin, P.; De Ruyscher, D. RC. G. What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer: surgery or radiofrequency ablation? *Cancer Treat Rev*. 2013/06/19. 2014;40(1):60–7.
 36. Lee W. J.; Sung, S. W.; Kim, Y. K.; Kim, C. H.; Zo, J. I.; Park, K. J. SH. C. Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. *Korean J Intern Med*. 2011/07/01. 2011;26(2):137–44.
 37. Zhu T. D.; Morris, D. L. JC. Y. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Ann Surg Oncol*. 2008/03/28. 2008;15(6):1765–74.
 38. NICE. Percutaneous radiofrequency ablation for primary or secondary lung cancers | Guidance and guidelines | NICE. 2010 [cited 2018 May 14]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg372/chapter/1-Guidance>
 39. Pereira PL, Salvatore M, Salvatore M, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Standards of Practice: Guidelines for Thermal Ablation of Primary and Secondary Lung Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2012 Apr 21 [cited 2018 May 14];35(2):247–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271076>
 40. NICE. Cryotherapy for malignant endobronchial obstruction | Guidance and guidelines | NICE. 2005 [cited 2018 May 14]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg142/chapter/2-The-procedure>
 41. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [versão em português]. Disponível em http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf. 2009;53.
 42. Herrera LJ, Fernando HC, Perry Y, Gooding WE, Buenaventura PO, Christie NA, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Apr;125(4):929–37.
 43. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, Lee YC, Chung GH, Han YM, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases:

- preliminary report. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):125–34.
44. Akeboshi M, Yamakado K, Nakatsuka A, Hataji O, Taguchi O, Takao M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung neoplasms: initial therapeutic response. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 May;15(5):463–70.
 45. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
 46. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018 Feb;44(1):55–64.
 47. Berry MF, Yang C-FJ, Hartwig MG, Tong BC, Harpole DH, D’Amico TA, et al. Impact of Pulmonary Function Measurements on Long-Term Survival After Lobectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(1):271–6.
 48. Sher DJ, Wee JO, Punglia RS. Cost-Effectiveness Analysis of Stereotactic Body Radiotherapy and Radiofrequency Ablation for Medically Inoperable, Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Dec;81(5):e767–74.
 49. Bradley JD, Wahab S, Lockett MA, Perez CA, Purdy JA. Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with Stage I non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun;56(2):342–7.
 50. CBHPM - AMB.
 51. SOUZA PC, SCATENA JH. RAHIS : Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde. Vol. 11, RAHIS. 2014.
 52. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Heal*. 2014 Jan;17(1):5–14.
 53. INCA. Incidência de câncer no Brasil - Estimativa 2018.
 54. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.
 55. Araujo LH de L, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM de AC, Victorino AP, Rocha VR, 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.

56. Monirul Islam KM, Shostrom V, Kessinger A, Ganti AK. Outcomes following surgical treatment compared to radiation for stage I NSCLC: a SEER database analysis. Lung Cancer. 2013 Oct;82(1):90–4.
57. Portal - Instituto Nacional de Câncer - INCA.
58. Mohammed T-LH, Chowdhry A, Reddy GP, Amorosa JK, Brown K, Dyer DS, et al. ACR Appropriateness Criteria® Screening for Pulmonary Metastases. J Thorac Imaging. 2011 Feb;26(1):W1–3.
59. ANVISA. Registro ANVISA nº 80195520002 - ELETRODOS PARA ABLAÇÃO BRAMSYS - VÁLIDO. 2018.
60. Bramsys. Bramsys | Gerador RF BMS-200M.
61. UnB. LAB - Laboratório de Engenharia e Inovações.
62. UnB. UnB Notícias - Protótipo desenvolvido na UnB ganha prêmio de inovação em saúde.
63. Marques MP. Desenvolvimento de um eletrodo expansível de níquel-titânio para ablação hepática por radiofrequência. 2016 Aug;
64. Queiroz MVB. Ablação percutânea do parênquima renal por radiofrequência. [São Paulo]: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo; 2011.
65. Chammas M. Auxílio à pesquisa 12/50274-7 - Ultrassom - BV FAPESP.

APÊNDICES

Apêndice I – Busca de recomendações de agências de ATS.

Apêndice 1. Busca de recomendações de agências de ATS.

Agência de ATS	Termos pesquisados	Documentos encontrados	Documentos selecionados
CADTH	Ablation	104	0
IQWiG	Ablation	22	0
NICE	Ablation	201	0
PBAC	Ablation	10	1
SBU	Ablation	7	0
SIGN	Ablation	14	0
SMC	Ablation	1	0
BUSCA MANUAL	Ablation	3	3

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **IQWiG** – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; **NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SBU** – Swedish Council on Health Technology Assessment; **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; **SMC** – Scottish Medicine Consortium.

Apêndice II – Estratégias de buscas.

Apêndice 2. Estratégias de buscas.

	PubMed	Registros
#1	thermoablation[TIAB] OR "Thermal ablation"[TIAB] OR Radiofrequency[TIAB] OR Radio-frequency[TIAB] OR "Pulsed Radiofrequency Treatment"[MH] OR cryosurgery[TIAB] OR cryosurgery[TIAB] OR cryotherapy[TIAB] OR cryotherapy[MH] OR cryoablation[TIAB]	70887
#2	(systematic review[TI] OR systematic literature review[TI] OR pooling project[TW] OR (systematic review[TIAB] AND review[PT]) OR study selection[TW] OR (predetermined[TW] OR inclusion[TW] AND criteri*[TW]) OR exclusion criteri*[TW] OR "main outcome measures"[TW] OR "pooled data"[TW])	260122
#3	(meta analysable[TIAB] OR meta analysas[TIAB] OR meta analyse[TIAB] OR meta analysed[TIAB] OR meta analysei[TIAB] OR meta analysen[TIAB] OR meta analyser[TIAB] OR meta analysers[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysescohort[TIAB] OR meta analysespublication[TIAB] OR meta analysetype[TIAB] OR meta analysi[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysisic[TIAB] OR meta analysing[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analysisis[TIAB] OR meta analysisis2[TIAB] OR meta analysisbone[TIAB] OR meta analysisisdagger[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysisevaluating[TIAB] OR meta analysisif[TIAB] OR meta analysisindicated[TIAB] OR meta analysisintroduction[TIAB] OR meta analysisisr[TIAB] OR meta analysisimoderate[TIAB] OR meta analysisof[TIAB] OR meta analysisistrade[TIAB] OR meta analysisiv[TIAB] OR meta analysisixs[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analyticians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB]) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] OR meta analytics[TIAB]) OR (metaanalyse[TIAB] OR metaanalysen[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalysis'[TIAB] OR metaanalysisdata[TIAB] OR metaanalyst[TIAB]) OR (metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR metaanalyzedall[TIAB] OR metaanalyzing[TIAB]) OR (metaanalytic[TIAB] OR metaanalytical[TIAB] OR metaanalytically[TIAB]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH] OR Meta-Analysis[PT])	152846
#4	letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT]	1798218
#5	(animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH]))	4408066
#6	#1 and (#2 or #3) not #4 not #5	1694
	Scopus	Registros
#1	TITLE-ABS-KEY(thermoablation OR "Thermal ablation" OR Radiofrequency OR Radio-frequency OR cryosurgery OR cryotherapy OR cryoablation)	183157
#2	TITLE-ABS-KEY("systematic review" OR "systematic literature review" OR "pooling project" OR "study selection" OR (predetermined OR inclusion AND criteri*) OR "exclusion criteri*" OR "main outcome measures" OR "pooled data")	410761

#3	TITLE-ABS-KEY("meta analyzable" OR "meta analysas" OR "meta analyse" OR "meta analysed" OR "meta analysei" OR "meta analysen" OR "meta analyser" OR "meta analysers" OR "meta analyses" OR "meta analysescohort" OR "meta analysespublication" OR "meta analysestype" OR "meta analysi" OR "meta analysia" OR "meta analysisic" OR "meta analyzing" OR "meta analysis" OR "meta analysis's" OR "meta analysis" OR "meta analysis2" OR "meta analysisbone" OR "meta analysisdagger" OR "meta analyses" OR "meta analysisevaluating" OR "meta analysisif" OR "meta analysisindicated" OR "meta analysisintroduction" OR "meta analysisjr" OR "meta analysisimoderate" OR "meta analysisof" OR "meta analysisistrade" OR "meta analysis" OR "meta analysisxs" OR "meta analyzed" OR "meta analyst" OR "meta analyticians" OR "meta analysts" OR "meta analysys") OR ("meta analyzable" OR "meta analyze" OR "meta analyzed" OR "meta analyzes" OR "meta analyzing") OR ("meta analytic" OR "meta analytical" OR "meta analytically" OR "meta analytics") OR (metaanalyse OR metaanalysen OR metaanalyses OR metaanalysis OR metaanalysis' OR metaanalysisdata OR metaanalyst) OR (metaanalyze OR metaanalyzed OR metaanalyzedall OR metaanalyzing) OR (metaanalytic OR metaanalytical OR metaanalytically)	461928
#4	DOCTYPE(le OR ed)	3146707
#5	TITLE-ABS-KEY(animals AND NOT (animals AND NOT humans))	2270301
#6	INDEX(Medline)	23532262
#7	#1 and (#2 or #3) and not #4 and not #5 and not #6	1071

Apêndice III – Processo de seleção de estudos.

Apêndice 3. Processo de seleção dos estudos.

