Versão preliminar

Brasília, DF | dezembro de 2023

# Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

# Ecobroncoscopia e ecoendoscopia em uso combinado, ou ecobroncoscopia em uso isolado,

para pacientes diagnosticados com câncer de pulmão

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

**Elaboração, distribuição e informações**
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

**Elaboração do relatório**
Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico**
Joana Ferreira da Silva - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

**Revisão**
Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

**Coordenação**
Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

**Supervisão**
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Versão preliminar

# Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Versão preliminar

# Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Versão preliminar

# Lista de tabelas

Tabela 1. Custos utilizados no modelo ..... 12
Tabela 2. Parâmetros utilizados no modelo ..... 24
Tabela 3. Custos utilizados no modelo ..... 25
Tabela 4.Análise de custo-efetividade (caso-base): ECOBRONCOSCOPIA versus MED ..... 26
Tabela 5.Análise de custo-efetividade (caso-base): ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA versus MED .. 26
Tabela 6. Taxa de difusão do cenário atual ..... 29
Tabela 7. Taxa de difusão do cenário proposto ..... 29
Tabela 8. Estimativa da população elegível ..... 29
Tabela 9. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal) ..... 31
Tabela 10. Resultados da análise de sensibilidade probabilística ..... 31
Tabela 11. Resultados da análise de impacto orçamentário (análise do cenário 1) ..... 31
Tabela 12. Resultados da análise de impacto orçamentário (análise do cenário 2) ..... 32

# Lista de quadros

Quadro 1. Avaliação da qualidade da evidência para ECOBRONCOSCOPIA (ferramenta GRADE) ..... 18
Quadro 2. Avaliação da qualidade da evidência para ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA (ferramenta GRADE). ..... 19
Quadro 3. Características do modelo de análise de custo-efetividade ..... 22

# Lista de figuras

Figura 1. Sensibilidade dos procedimentos: ECOBRONCOSCOPIA ..... 13
Figura 2. Especificidade do procedimento: ECOBRONCOSCOPIA ..... 14
Figura 3. Sensibilidade e especificidade de ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA. Fonte: (27) ..... 15
Figura 4. Forest plots da metanálise para desfecho de eventos adversos para a ECOBRONCOSCOPIA e mediastinoscopia (complicações). ..... 16
Figura 5. Modelo de árvore de decisão ..... 23
Figura 6. Gráfico de dispersão considerando os diferentes desfechos: ECOBRONCOSCOPIA versus MED .26
Figura 7. Gráfico de dispersão considerando os diferentes desfechos: ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA versus MED ..... 27

Versão preliminar

# SUMÁRIO


1. APRESENTAÇÃO ..... 7
2. CONFLITOS DE INTERESSE ..... 7
3. RESUMO EXECUTIVO ..... 8
4. INTRODUÇÃO ..... 10
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos ..... 10
4.2 Diagnóstico da doença ..... 10
5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS ..... 11
5.1 Características gerais ..... 11
5.2 Preços das tecnologias ..... 12
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS ..... 12
6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia ..... 12
6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia ..... 16
6.3 Qualidade geral das evidências ..... 17
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis ..... 21
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS ..... 22
7.1 Avaliação econômica ..... 22
7.2 Impacto orçamentário ..... 27
8. ACEITABILIDADE ..... 32
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE ..... 32
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO ..... 33
11. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS ..... 34
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS ..... 34
12.1. Histórico de avaliação da demanda ..... 35
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC ..... 36
14. REFERÊNCIAS ..... 37
APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA ..... 43
APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS ..... 49
APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ELEGIBILIDADE ..... 51
APÊNDICE 4- CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS ..... 53
APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS ..... 58
APÊNDICE 6 – RESULTADOS ADICIONAIS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA ..... 61


Versão preliminar

# 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) da ecobroncoscopia (também referida como ultrassonografia endobrônquica - EBUS) e ecoendoscopia (também referida como ultrassonografia endoscópica - EUS) em uso combinado, ou ecobroncoscopia em uso isolado, para o estadiamento tumoral do mediastino em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão. Trata-se de demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Câncer de Pulmão. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente estudo são: avaliar a sensibilidade, especificidade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do diagnóstico por ecobroncoscopia e ecoendoscopia para pacientes diagnosticados com câncer de pulmão.

# 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Versão preliminar

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias**: Ecobroncoscopia (também referida como ultrassonografia endobrônquica - EBUS) e ecoendoscopia (também referida como ultrassonografia endoscópica - EUS) em uso combinado, ou ecobroncoscopia em uso isolado.
**Indicação**: Pacientes diagnosticados com câncer de pulmão (em avaliação para o estadiamento tumoral do mediastino).
**Demandante**: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – (SECTICS/MS).
**Introdução**: O câncer de pulmão é um dos tipos de câncer com maior incidência e uma das principais causas de mortalidade por câncer no Brasil. Uma boa avaliação da estrutura da parede mediastinal e das anormalidades próximas pode ser importante para o estadiamento e a tomada de decisões terapêuticas. O prognóstico do câncer de pulmão está diretamente relacionado ao estágio da doença. As estratégias de tratamento são amplamente baseadas no tipo de célula do tumor, câncer de pulmão de células pequenas (CPPC) ou câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), e na presença de envolvimento do mediastino ou disseminação distante do tumor. O estadiamento cirúrgico do mediastino por mediastinoscopia é considerado o padrão-ouro, apesar dos custos e riscos inerentes gerarem algumas incertezas. A introdução de técnicas baseadas em endoscopia, como a ecobroncoscopia e a ecoendoscopia têm revolucionado a abordagem do estadiamento do câncer de pulmão, por permitirem acessar muitas estações linfonodais que são importantes no contexto do estadiamento do câncer de pulmão. Assim, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre a sensibilidade, especificidade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do diagnóstico por ecobroncoscopia e ecoendoscopia para o estadiamento tumoral do mediastino de pacientes com câncer de pulmão.
**Pergunta:** Em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, qual a sensibilidade, especificidade e segurança do diagnóstico por ecobroncoscopia + ecoendoscopia combinados, e ecobroncoscopia isolado, em comparação à mediastinoscopia para o estadiamento tumoral do mediastino?
**Evidências clínicas**: Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed e Embase. Adicionalmente, foi realizada a busca manual das referências dos artigos incluídos na fase 3 da revisão. Foram avaliados os desfechos de acurácia diagnóstica e eventos adversos, considerados clinicamente relevantes para o paciente, profissionais de saúde, serviços e sistema de saúde, segundo especialistas que participaram de reunião de escopo para atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Câncer de Pulmão. Para avaliação da ecobroncoscopia isolada, foram realizadas metanálises englobando a síntese dos estudos primários identificados. A sensibilidade da ecobroncoscopia foi de 81% (IC95%: 79-84%, $I^2$ = 79%); a especificidade da ecobroncoscopia foi de 98% (IC95%: 97-98%, $I^2$ = 84%). Adicionalmente, na revisão de Liu *et al.*, 2022 avaliou-se o papel das técnicas de ecobroncoscopia e ecoendoscopia combinadas no estadiamento tumoral do mediastino. Apresentou-se uma sensibilidade sumária de 0,86 (IC95% 0,82-0,88; $I^2$=71%) e uma especificidade de 0,99 (IC95% 0,98-0,99; $I^2$=73%). Para todos os desfechos de acurácia e comparações a certeza da evidência foi classificada em moderada. Em relação aos desfechos de segurança, em parte dos estudos o número de complicações foi maior no grupo mediastinoscopia na comparação com a ecobroncoscopia/ecoendoscopia, porém em alguns casos não foi demonstrada diferença significativa.
**Avaliação econômica (AE)**: Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental entre a ecobroncoscopia + ecoendoscopia, em uso combinado, ou ecobroncoscopia em uso isolado, em comparação à mediastinoscopia (MED) para pacientes diagnosticados com câncer de pulmão (em avaliação para o estadiamento tumoral do mediastino), na perspectiva do SUS. O desfecho avaliado para medir a efetividade das tecnologias foi: anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e complicações evitadas. Foram considerados apenas os custos médicos

Versão preliminar

diretos referentes aos procedimentos e às complicações, coletados primariamente a partir da literatura. Como resultado do caso-base demonstrou-se que a ecobroncoscopia e ecoendoscopia combinadas, e ecobroncoscopia isolada, foram consideradas dominantes quando comparadas com a MED. Ambas foram relacionadas a menores custos incrementais (-R$ 2.684,80 e -R$ -2.505,09, respectivamente) e maiores efetividades, (AVAQ 0,0001 para ambos e complicações evitadas). Os resultados das análises de sensibilidade probabilística corroboram com os achados iniciais.

**Análise de Impacto Orçamentário (AIO):** Foi realizada uma análise de impacto orçamentário considerando um horizonte temporal de cinco anos. Para a composição do cenário atual, sem a incorporação das novas tecnologias, foi considerado o uso da mediastinoscopia para o estadiamento. A taxa de difusão do cenário atual foi estabelecida como sendo de 100% para a mediastinoscopia. A difusão proposta para as alternativas em avaliação foi de 10% para o primeiro ano, chegando até 25% no quinto ano para cada tecnologia em questão. Para o cálculo da população elegível para o primeiro ano de análise, foi considerado o número de novos casos anuais de câncer pulmão, e a proporção de indivíduos em estadiamento 1 a 3. Para os anos subsequentes da análise (segundo ao quinto ano), a população elegível foi calculada a partir da população do ano anterior, com acréscimo de uma estimativa de crescimento populacional de 0,7% a cada ano (com base em dados do IBGE). Foram considerados os mesmos custos utilizados na análise de custo-efetividade. Observou-se que a incorporação de ecobroncoscopia e ecoendoscopia em combinação, e ecobroncoscopia isolada, no SUS teria como resultado uma diminuição de custos. Com o cenário proposto, o resultado da análise inicia em -R$ 7 milhões no primeiro ano, chegando a -R$ 18 milhões no quinto ano de análise, totalizando -R$ 66 milhões em cinco anos.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT):** Não foram identificadas tecnologias novas, que utilizam a imagem, como técnica diagnóstica para no estadiamento tumoral do mediastino em pacientes com câncer de pulmão.

**Recomendações de agências internacionais de ATS**: Foram encontradas avaliações de ecobroncoscopia e ecoendoscopia apenas no NICE (Inglaterra) e CADTH (Canadá), em que os procedimentos são recomendados para o estadiamento do câncer de pulmão.

**Considerações finais:** As técnicas de ecobroncoscopia e ecoendoscopia apresentam alta especificidade e sensibilidade no estadiamento mediastinal de pacientes com câncer de pulmão. Dessa forma, o uso dessas técnicas isoladas ou em combinação possivelmente resulta em desfechos de acurácia semelhantes quando comparados a MED. Adicionalmente, observou-se que uso combinados das técnicas pode aumentar a acurácia diagnóstica ao invés do uso isolado. Na avaliação econômica realizada, as alternativas foram consideradas dominantes quando comparadas com a mediastinoscopia, isto é, ambos os procedimentos apresentaram um menor custo e uma maior efetividade incremental (AVAQ e complicação evitada). A análise de impacto orçamentário resultou em estimativa de diminuição de custos (de até 18 milhões de reais por ano).

**Recomendação preliminar da Conitec**: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 17ª reunião extraordinária da Conitec, realizada no dia 08 de dezembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da ecobroncoscopia e ecoendoscopia para o estadiamento tumoral de mediastino em pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão. Entendeu-se que as técnicas são altamente acuradas e seu uso, em relação à mediastinoscopia, seria economicamente favorável.

Versão preliminar

# 3. INTRODUÇÃO

## 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de pulmão abrange um grupo de tumores epiteliais malignos que se originam nas células que revestem o trato respiratório inferior. É dividido em duas categorias: câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) e câncer pulmonar de células pequenas (CPCP). O CPCNP é responsável por mais de 80% de todos os cânceres pulmonares. Há três tipos principais de CPCNP (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes) e estes são agrupados em subtipos (1).

A estimativa mundial indica o câncer de pulmão como a principal causa de morte por câncer (18%) durante o ano de 2020, totalizando 2,2 milhões de novos casos e 1,8 milhões de mortes no ano (2). De acordo com o *National Cancer Institute,* o câncer de pulmão é o terceiro tipo mais comum de câncer, representa 12,3% de todos os novos casos de câncer nos Estados Unidos. A prevalência deste tipo de câncer em 2019 era de 576.924 pessoas vivendo com câncer de pulmão e brônquios nos Estados Unidos (3). No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou em 596.000 o número de novos casos de câncer em 2016, 28.220 (4.7%) dos quais foram casos de neoplasia maligna primária de pulmão. O câncer de pulmão é o segundo tipo de câncer de maior incidência em homens e o quarto tipo de câncer de maior incidência em mulheres no Brasil (4).

## 4.2 Diagnóstico da doença

O CPCNP no Brasil é geralmente diagnosticado em estágios avançados e apresenta baixas taxas de sobrevida. No geral, aproximadamente 70% dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metastática (estágio III e IV, respectivamente) (5).

Segundo a última versão das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão o diagnóstico presuntivo dessa condição clínica é feito na investigação de sintomas respiratórios (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e constitucionais (fadiga e emagrecimento), ou por achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito. O diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida (6).

O estadiamento do câncer de pulmão para definição do estágio da doença é determinado pela classificação TNM (T para o tumor primário; N para linfonodos. O câncer que se disseminou para os linfonodos próximos; M para metástase). Para avaliar o estadiamento clínico, atualmente são utilizados tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome superior, com contraste e cintilografia óssea com Tecnécio-99m. Os achados anormais da cintilografia podem ser confirmados por outros exames de imagem para se estabelecer o diagnóstico de metástase óssea. A investigação por TC ou ressonância magnética (RM) do cérebro empregada somente em doentes com CPPC e, nos demais casos, quando há suspeita clínica de metástase no sistema nervoso central (6).

O estadiamento invasivo do mediastino também é indicado, em casos selecionados, na doença potencialmente ressecável. Para essa finalidade, a mediastinoscopia era considerada o padrão-ouro no diagnóstico do acometimento de linfonodos do mediastino por células neoplásicas (6B). Consiste na exploração e biópsia do mediastino anterior com a utilização de um laringoscópio modificado denominado mediastinoscópio. O procedimento é realizado em uma sala cirúrgica e

Versão preliminar

exige anestesia geral. Uma pequena incisão é feita na concavidade logo acima do esterno. O instrumento é, então, inserido no tórax na frente da traqueia, permitindo a observação do conteúdo do mediastino ao lado da traqueia e coleta de amostras para testes diagnósticos, se necessário.

# 4. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

## 5.1 Características gerais

A ecobroncoscopia é uma tecnologia que envolve a introdução de uma sonda de ultrassom na região torácica através da via aérea brônquica. A sonda é usada para gerar imagens das estruturas pulmonares e mediastínicas. Seu uso permite a amostragem minimamente invasiva de lesões pulmonares periféricas e lesões mediastinais e hilares. A punção aspirativa transbrônquica (TBNA) de lesões mediastinais é relatada desde 1940 e pode ser realizada durante a broncoscopia de rotina. O rendimento do TBNA pode ser aumentado, especialmente para os linfonodos fora da região subcarinal, usando ecobroncoscopia para localizar o linfonodo antes do TBNA. É um método minimamente invasivo que pode ser realizado sob anestesia local. O desenvolvimento da sonda linear incorporada, em oposição a uma sonda radial, permite orientação em tempo real durante a ecobroncoscopia-TBNA. Com ecobroncoscopia-TBNA, os linfonodos paratraqueais (estações 2 e 4), subcarinais (estação 7) hilares e intrapulmonares (estações 10 e 11) podem ser alcançados. A aspiração transbrônquica guiada por ecobroncoscopia (ecobroncoscopia-TBNA) melhorou os resultados de N- estadiamento do câncer de pulmão, especialmente em níveis difíceis de linfonodos sem quaisquer marcos endoscópicos claros. A possibilidade de identificar os estágios N2 e N3 por meio de um procedimento não cirúrgico pode modificar o manejo do câncer de pulmão e diminuir o número de intervenções cirúrgicas desnecessárias (7,8).

A ecoendoscopia consiste em um endoscópio com um transdutor de alta frequência em sua extremidade, que permite a obtenção de imagens ultrassonográficas de alta resolução. Apresenta a mesma estrutura básica da ecobroncoscopia, a punção é feita em tempo real guiada pelo ultrassom. A ecoendoscopia por aspiração guiada por agulha fina (ecoendoscopia-FNA) permite a investigação dos linfonodos mediastinais com uma sonda de ultrassom linear de esôfago, com possibilidade de amostragem nodal sob controle de ultrassom em tempo real. A ecoendoscopia é capaz de acessar as estações linfonodais 4L, 7, 8, 9, a glândula adrenal esquerda e o lobo esquerdo do fígado. Nem a ecobroncoscopia nem a ecoendoscopia são geralmente capazes de acessar a estação da janela aortopulmonar 5 ou a estação para-aórtica 6. O papel da

Versão preliminar

ecobroncoscopia e da ecoendoscopia é complexo, especialmente quando há diferentes quantidades de informações clínicas (9–12).

## 5.2 Preços das tecnologias

Foram realizadas consultas na literatura e com especialistas para a definição dos preços dos procedimentos de ecobroncoscopia, ecoendoscopia e mediastinoscopia (MED), além da identificação de outros custos associados à sua realização. Para a composição dos custos foram considerados: o regime de internação hospitalar, local do procedimento, profissionais de saúde, tipo de anestesia, equipamentos permanentes utilizados, material hospitalar e medicamentos. Todos os custos associados aos testes avaliados neste relatório estão apresentados na tabela abaixo.

***Tabela 1.*** *Custos utilizados no modelo*

| Parâmetros | Valor unitário em R$ | Fonte |
|---|---|---|
| Custo ECOBRONCOSCOPIA* | 1150,22 | (13) |
| Custo ECOENDOSCOPIA | 1035,20 | Opinião de especialista |
| Custo MED** | 3123,85 | (13) |

**Legenda**: *Mão de obra: 320 reais. Insumos hospitalares:830,22 reais. Hospitalização: 0 reais. ** Mão de obra: 1091,16 reais. Insumos hospitalares:805,97 reais. Hospitalização: 1226,72 reais

# 5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram avaliados os desfechos de acurácia diagnóstica e eventos adversos, considerados clinicamente relevantes para o paciente, profissionais de saúde, serviços e sistema de saúde, segundo especialistas que participaram de reunião de escopo.

## 6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Para conhecer maior detalhamento, consulte os apêndices.

### Síntese dos resultados dos desfechos avaliados: estudos em que se avaliou o uso de ecobroncoscopia

Uma parte dos estudos primários foi selecionada a partir da revisão de Liu *et al.*, 2022 (14), considerada a revisão mais completa e atualizada entre as recuperadas. Neste estudo avaliou-se o papel da ecobroncoscopia no estadiamento tumoral do mediastino. Foram selecionados estudos nos quais foram reportaram dados de verdadeiro/falso positivo e negativo.



Versão preliminar

Nesta revisão, o teste referência poderia ser composto por confirmação por mediastinoscopia, dissecção cirúrgica do linfonodo, ou acompanhamento radiológico. Além disso, outros oito estudos primários foram identificados neste PTC. Em todos os estudos foram reportados dados suficientes (verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos), e desse modo foram sintetizados por meio de metanálises.

Como resultados das metanálises, obteve-se sensibilidade sumária, para ecobroncoscopia, de 81% (IC 95%: 79-84%, $I^2$ = 79%); e especificidade sumária de 98% (IC 95%: 97-98%, $I^2$ = 84%), conforme apresentado a seguir.

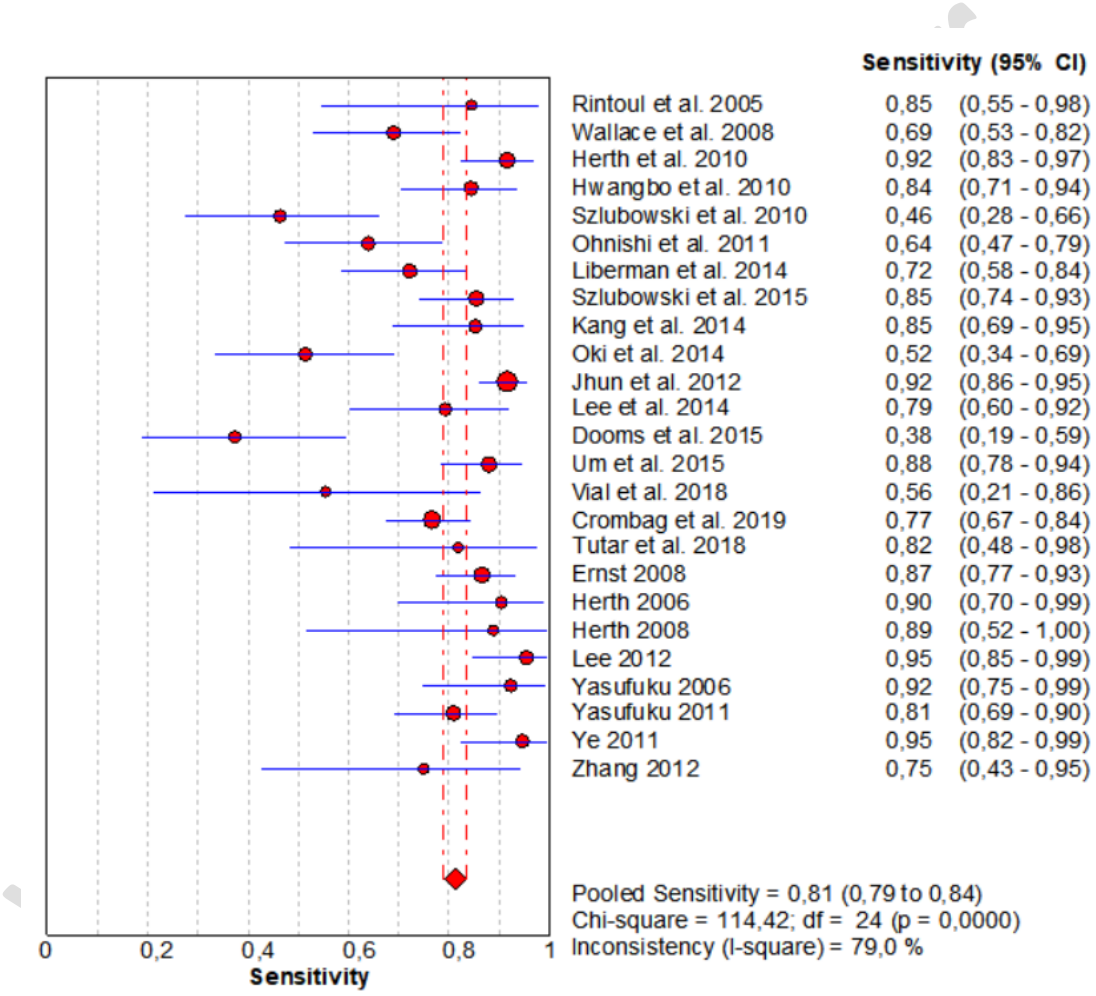



Figura 1. *Sensibilidade do procedimento: ECOBRONCOSCOPIA*

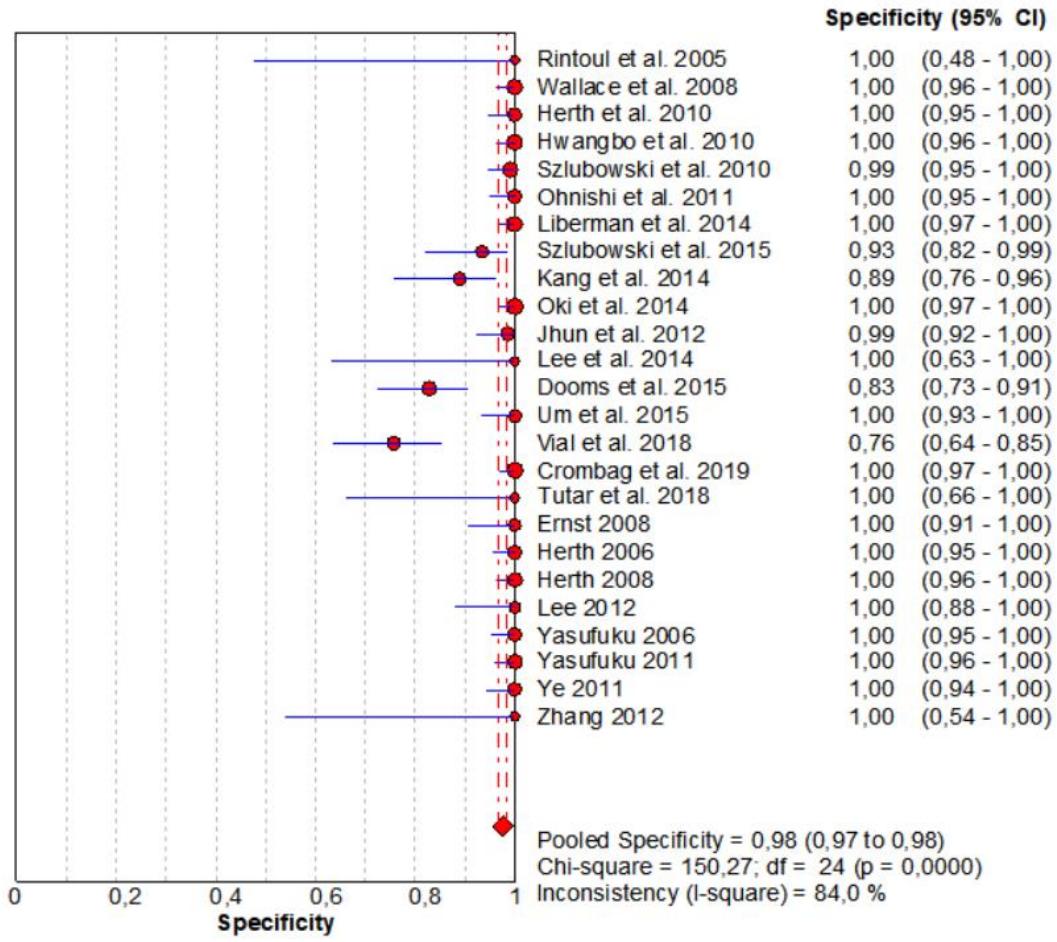



Figura 2. *Especificidade do procedimento: ECOBRONCOSCOPIA*

## Síntese dos resultados dos desfechos avaliados: estudos em que se avaliou o uso de ecobroncoscopia e ecoendoscopia combinados

Na revisão sistemática de Liu *et al.* 2022 **(14)** avaliou-se o papel da ecobroncoscopia e ecoendoscopia no estadiamento tumoral do mediastino. Foram selecionados estudos nos quais havia dados de verdadeiro/falso positivo e negativo. O teste referência poderia ser composto por confirmação por mediastinoscopia, dissecção cirúrgica do linfonodo, ou acompanhamento radiológico. Um total de 20 estudos foram identificados (2.961 pacientes).

Em quatorze estudos avaliaram-se a ecobroncoscopia + ecoendoscopia combinadas, e os resultados sumários para sensibilidade e especificidade foram de 0,86 (IC 95% 0,82-0,88; $I^2$=71%) e 0,99 (IC 95% 0,98-0,99; $I^2$=73%), respectivamente.

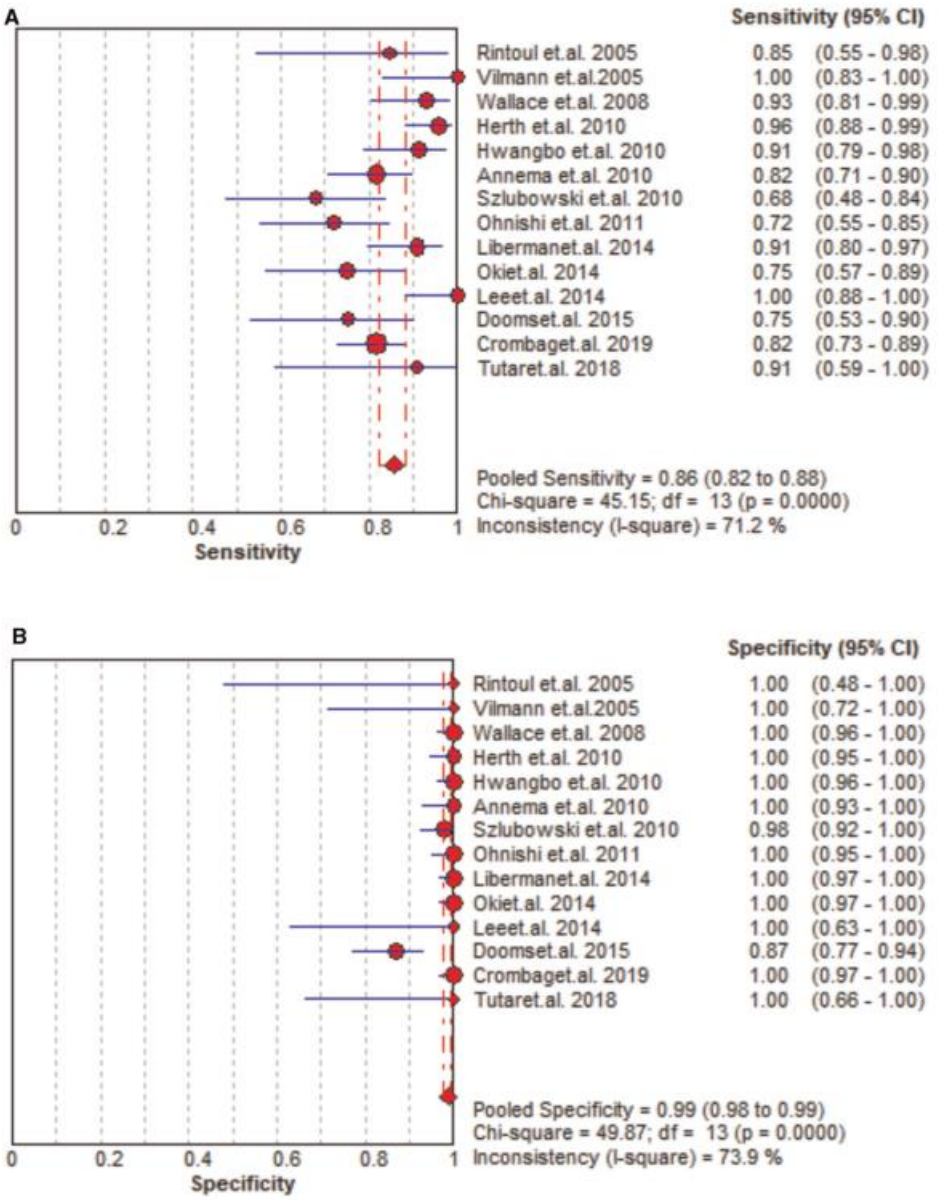



*Figura 3. Sensibilidade e especificidade de ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA. Fonte:* (14)

Em outras três revisões sistemáticas consultadas observaram-se resultados na mesma direção (15–17).

Ver

## 6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Entre os efeitos indesejáveis, focou-se na incidência de eventos adversos graves e não graves.

### Síntese dos resultados dos desfechos avaliados: estudos que avaliaram o uso de ecobroncoscopia isolado

Na figura a seguir é possível observar que o número de complicações foi maior no grupo mediastinoscopia comparado com o grupo ecobroncoscopia (0,4% versus 2,4%), porém não foi demonstrado diferença significativa na metanálise (diferença de risco de -0,01 [IC95% -0,03 a 0,01]) (**Figura 4**). Nos estudos foram relatadas complicações em geral, não separando em eventos graves e não graves.

Em geral, na maioria dos estudos nenhuma complicação grave ocorreu em nenhum dos grupos de comparação. Não houve mortalidade em nenhum dos grupos. Os principais eventos adversos ocorridos durante o procedimento de ecobroncoscopia foram: laceração do brônquio principal do lado esquerdo com necessidade de reparo cirúrgico (n = 1) e hemoptise maciça controlada com intervenções endoscópicas (n = 1) **(18)**; fibrilação atrial (n = 1) **(19)**; sangramento menor (n = 1) e hipoxemia transitória (n = 1) **(20)**. Entre os pacientes submetidos à mediastinoscopia, houve dois casos de infecção de ferida operatória e três casos de sangramento prolongado, um paciente necessitou de ventilação prolongada (24 horas) **(21)**; sangramento menor (n = 1) **(20)**, hematoma (n = 2), lesão do nervo recorrente esquerdo (n = 1) e infecção da ferida (n = 1) **(22)**.

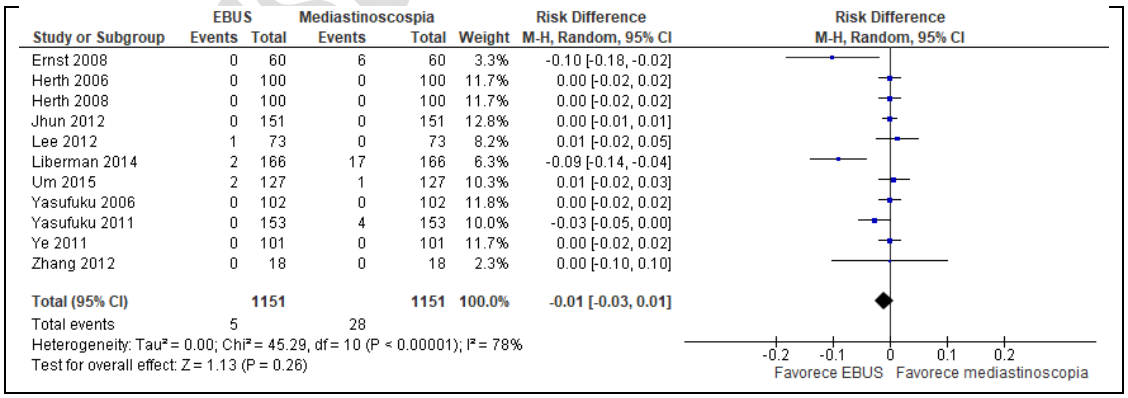



**Figura 4.** *Forest plots* da metanálise para desfecho de eventos adversos para a ecobroncoscopia e mediastinoscopia (complicações).

Versão preliminar

Adicionalmente, na revisão de Figueiredo *et al.* 2020 **(23)**, o número de complicações foi maior no grupo mediastinoscopia, porém não foi demonstrado diferença significativa na metanálise (diferença de risco: de −0,03, IC 95%: −0,07 a 0,01; $I^2$ = 76%).

No estudo de Sehgal *et al.* 2016 **(24)**, a proporção de complicações foi maior no grupo mediastinoscopia (1% versus 7%; diferença de risco de 6.8% [IC 95%, 4-9%]).

**Síntese dos resultados dos desfechos avaliados: estudos em que se avaliou o uso de ecobroncoscopia e ecoendoscopia combinadas**

Korevaar *et al.*, 2016 **(16)** realizaram uma revisão sistemática para avaliar a utilidade diagnóstica da combinação de ecobroncoscopia e ecoendoscopia. Eventos adversos graves reportados com o uso de ambas técnicas foram observados em 7 de 2171 pacientes (0,3%).

Labarca *et al.*, 2016 **(17)** conduziram uma revisão sistemática sobre o desempenho diagnóstico da associação entre ecobroncoscopia e ecoendoscopia em pacientes com câncer de pulmão confirmado submetidos a estadiamento mediastinal. Eventos adversos foram reportados em 29 pacientes (2%).

Zhang *et al.*, 2013 **(15)** realizaram uma revisão sistemática para avaliar a precisão das técnicas combinadas de ecobroncoscopia e ecoendoscopia e esclarecer seu papel no estadiamento linfonodal mediastinal do câncer de pulmão. Apenas dois eventos adversos graves foram reportados (0,2%).

## 6.3 Qualidade geral das evidências

Para o procedimento ecobroncoscopia-TBNA, os desfechos de acurácia diagnóstica apresentaram qualidade moderada. O principal domínio que comprometeu a qualidade foi o risco de viés; devido à ausência de informação do recrutamento dos pacientes e a utilização de diferentes técnicas como teste de referência. Destaca-se que ainda que a pergunta norteadora não tenha sido restrita para ecobroncoscopia-TBNA, foram encontrados estudos elegíveis apenas para esse tipo específico de teste.

Para o uso combinado dos procedimentos de ecobroncoscopia e ecoendoscopia, os desfechos de acurácia diagnóstica apresentaram qualidade moderada. O principal domínio que comprometeu a qualidade foi o risco de viés; parte dos estudos apresentou risco de viés, especialmente em relação ao não cumprimento de critérios nos domínios teste índice e referência, e diferentes técnicas como teste de referência foram utilizadas, incluindo a mediastinoscopia. Outros detalhes estão apresentados a seguir.

Versão preliminar

Quadro 1. Avaliação da qualidade da evidência para ECOBRONCOSCOPIA (ferramenta GRADE).

| | |
|---|---|
| **Pergunta**: | Deve-se usar ECOBRONCOSCOPIA-TBNA para o estadiamento tumoral do mediastino em pacientes com câncer de pulmão? |
| **Sensibilidade** | 0,81 (IC 95% 0,79 para 0,84) |
| **Especificidade** | 0,98 (IC 95% 0,97 para 0,98) |

| Desfecho de Acurácia Diagnóstica | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Fatores que podem diminuir a certeza da evidência | | | | | Probabilidades | | | Certeza da evidência |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 40% | Probabilidade pré-teste de 50% | Probabilidade pré-teste de 60% | |
| **Verdadeiros-positivos** (pacientes com estadiamento) | 25 estudos 1122 pacientes | estudo de acurácia do tipo coorte | grave[a,b,c] | não grave | não grave | não grave | nenhum | 324 (316 para 336) | 405 (395 para 420) | 486 (474 para 504) | ⊕⊕⊕◯ Moderada |
| **Falsos-negativos** (pacientes incorretamente classificados como não tendo estadiamento) | | | | | | | | 76 (64 para 84) | 95 (80 para 105) | 114 (96 para 126) | |
| **Verdadeiros-negativos** (pacientes sem estadiamento) | 25 estudos 1630 pacientes | estudo de acurácia do tipo coorte | grave[a,b,c] | não grave | não grave | não grave | nenhum | 588 (582 para 588) | 490 (485 para 490) | 392 (388 para 392) | ⊕⊕⊕◯ Moderada |

Versão preliminar

| Desfecho de Acurácia Diagnóstica | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Fatores que podem diminuir a certeza da evidência | | | | | Probabilidades | | | Certeza da evidência |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 40% | Probabilidade pré-teste de 50% | Probabilidade pré-teste de 60% | |
| **Falsos-positivos** (Pacientes com estadiamento incorretamente classificados) | | | | | | | | 12 (12 para 18) | 10 (10 para 15) | 8 (8 para 12) | |

a. Ausência de informação do recrutamento dos pacientes e alocação. b. Utiliza diferentes técnicas como teste de referência e não apresenta o quantitativo do tipo de teste realizado por paciente. c. Em Zhang, 20222 o período de acompanhamento foi incerto. Em Herth 2006, a confirmação (padrão-ouro) considerados nos 100 pacientes, foi mediastinoscopia (15%) ou toracotomia (85%) com ressecção de linfonodos mediastinais, além de não apresentar um fluxograma com os pacientes que não receberam o(s) teste(s) índice e/ou padrão de referência ou que foram excluídos. Herth 2008 a confirmação (padrão-ouro) considerados nos 100 pacientes, foi mediastinoscopia (11%) ou toracotomia (89%).Em Lee 2012 a mediastinoscopia cervical não foi realizada em 69 (95%) dos 73 pacientes que, antes da ECOBRONCOSCOPIA-TBNA, teriam sido submetidos ao procedimento mais invasivo.

**Quadro 2.** Avaliação da qualidade da evidência para ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA (ferramenta GRADE).

| | |
|---|---|
| **Pergunta**: | Deve-se usar ECOBRONCOSCOPIA + ECOENDOSCOPIA para o estadiamento tumoral do mediastino em pacientes com câncer de pulmão? |
| **Sensibilidade** | 0,86 (IC 95% 0,82 para 0,88) |
| **Especificidade** | 0,99 (IC 95% 0,98 para 0,99) |

| Desfecho de Acurácia | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Fatores que podem diminuir a certeza da evidência | | | | | Probabilidades | | | Certeza da evidência |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 40% | Probabilidade pré-teste de 50% | Probabilidade pré-teste de 60% | |
| **Verdadeiros-positivos** (pacientes com estadiamento) | 14 estudos 582 pacientes | transversal (estudo de | grave[a,b] | não grave | não grave | não grave | nenhum | 344 (328 para 352) | 430 (410 para 440) | 516 (492 para 528) | ⊕⊕⊕◯ Moderada |

Versão preliminar

| Desfecho de Acurácia | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Fatores que podem diminuir a certeza da evidência | | | | | Probabilidades | | | Certeza da evidência |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 40% | Probabilidade pré-teste de 50% | Probabilidade pré-teste de 60% | |
| **Falsos-negativos** (pacientes incorretamente classificados como não tendo estadiamento) | | acurácia do tipo coorte) | | | | | | 56 (48 para 72) | 70 (60 para 90) | 84 (72 para 108) | |
| **Verdadeiros-negativos** (pacientes sem estadiamento) | 14 estudos 933 pacientes | transversal (estudo de acurácia do tipo coorte) | grave[a,b] | não grave | não grave | não grave | nenhum | 594 (588 para 594) | 495 (490 para 495) | 396 (392 para 396) | ⨁⨁⨁◯ Moderada |
| **Falsos-positivos** (Pacientes com estadiamento incorretamente classificados) | | | | | | | | 6 (6 para 12) | 5 (5 para 10) | 4 (4 para 8) | |

a. Parte dos estudos apresentou risco de viés, especialmente em relação ao não cumprimento de critérios nos domínios teste índice e referência. b. Diferentes técnicas como teste de referência foram utilizadas, incluindo a mediastinoscopia.

Versão preliminar

## 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos sugerem que os procedimentos de ecobroncoscopia e ecoendoscopia apresentaram resultados semelhantes à mediastinoscopia para acurácia diagnostica sem prejuízo da segurança dos pacientes. A técnica de biópsia preferida depende do local da doença e é descrita, pois acessam partes diferentes do mediastino. Por exemplo, a ecobroncoscopia-TBNA permite a realização de biópsias em tempo real de linfonodos mediastinais, hilares e interlobares, e a ecoendoscopia permite acesso aos linfonodos paraesofágicos, infradiafragmáticos e retroperitoneais inferiores (25). Enquanto uma mediastinoscopia cervical padrão permite o acesso às estações linfonodais paratraqueais (níveis 2R, 2L, 4R e 4L) e à estação linfonodal subcarinal anterior (nível 7), o acesso ao mediastino posterior e inferior é limitado e requer mediastinoscopia cervical estendida ou uma toracoscopia (26).

Quatro revisões sistemática avaliaram o uso combinado da ecobroncoscopia e ecoendoscopia. Na revisão mais atualizada identificada, publicada por Liu *et al.*, 2022 **(14)**, identificou-se uma sensibilidade sumária de 0,86 (IC95% 0,82-0,88) e uma especificidade de 0,99 (IC95% 0,98-0,99). Identificou-se que a acurácia diagnóstica foi aprimorada quando ambas tecnologias foram combinadas.

Versão preliminar

# 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

## 7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental relacionada à utilização da ecobroncoscopia e ecoendoscopia, em uso combinado, ou ecobroncoscopia em uso isolado, em comparação à mediastinoscopia (MED) para pacientes diagnosticados com câncer de pulmão (em avaliação para o estadiamento tumoral do mediastino).

Esta análise considerou as informações técnicas apresentadas no parecer técnico-científico (PTC) anterior. Conforme apresentado, as técnicas avaliadas demonstraram desempenho semelhante quanto à acurácia diagnóstica (ecobroncoscopia versus MED; ecobroncoscopia+ecoendoscopia versus MED). Deste modo, foi desenvolvido com um modelo com um horizonte temporal de um mês, sendo este um tempo suficiente para alcançar as diferenças de custos e consequências do diagnóstico (isto é, relacionados a complicações e qualidade de vida).

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (27). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (28), conforme apresentado a seguir.

*Quadro 3. Características do modelo de análise de custo-efetividade*

| | |
|---|---|
| População-alvo | Pacientes diagnosticados com câncer de pulmão (em avaliação para o estadiamento tumoral do mediastino) |
| Perspectiva de análise | Sistema Único de Saúde |
| Intervenção | Ecobroncoscopia isolada ou ecobroncoscopia + ecoendoscopia (uso de ambas técnicas em combinação) |
| Comparador | Mediastinoscopia (MED) |
| Horizonte temporal | 1 mês |
| Medidas de efetividade | Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (AVAQ) e complicação evitada |
| Estimativa de custos | Custos médicos diretos |
| Moeda | Real (R$) |
| Modelo escolhido | Árvore de decisão |
| Análise de sensibilidade | Análise univariada determinística e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (*Probabilistic Safety Assessment* – PSA). |

Versão preliminar

Foram avaliados pacientes diagnosticados com câncer de pulmão (em avaliação para o estadiamento tumoral do mediastino). A população-alvo consistia, em sua maioria, de pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas, confirmado, suspeito ou potencialmente ressecável, com média de idade de 63 anos, independentemente do sexo (24,29).

As intervenções analisadas aqui em questão foram: 1) Ecobroncoscopia; e 2) ecobroncoscopia + ecoendoscopia (uso de ambas técnicas em combinação).

O comparador escolhido para esta análise de custo-efetividade foi a mediastinoscopia. Entre os motivos para esta escolha, está o fato de esta ser uma tecnologia amplamente difundida e utilizada na prática clínica no SUS, e sugerida para uso como ferramenta de diagnóstico pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Pulmão (Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014).

Foi escolhido o modelo de árvore de decisão em função das características das alternativas em questão e das medidas a serem avaliadas. Conforme recomendado pela diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, a escolha do modelo de árvore de decisão é adequada para situações com horizonte temporal curto, em que não costuma haver repetição de eventos (27).

A figura abaixo apresenta o racional do modelo. Ao realizar o procedimento, os pacientes poderiam desenvolver ou não algum tipo de complicação. A escolha desse tipo de modelo se deu com base em duas revisões sistemáticas publicadas na literatura (24,29), assim como nas informações coletadas no presente parecer-técnico científico, que sugeriram que as técnicas apresentaram desempenho semelhante em termos de diagnóstico (i.e., acurácia diagnóstica), mas que a mediastinoscopia estaria associada a uma maior incidência de complicações.

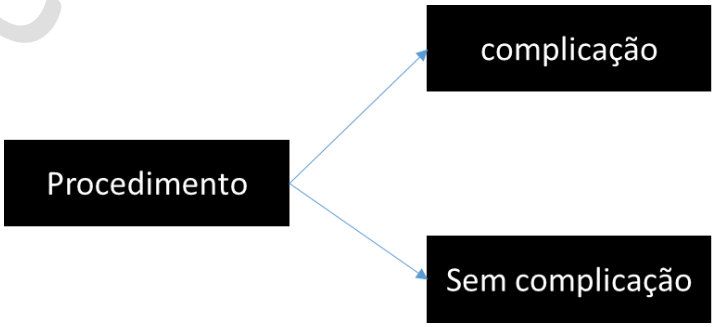



*Figura 5. Modelo de árvore de decisão*

Versão preliminar

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS). Foi considerado o contexto da Atenção Especializada em Saúde, em que os testes podem ser realizados em clínicas e centros de referência.

O horizonte temporal foi de 1 mês. Conforme apresentado, as técnicas avaliadas demonstraram desempenho semelhante quanto a acurácia diagnóstica, de modo que não é esperado alterações nos desfechos em longo prazo. Deste modo, este é um tempo suficiente para alcançar as diferenças de custos e consequências do diagnóstico.

O desfecho avaliado para medir a efetividade das tecnologias foi: anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e complicações evitadas.

As informações referentes a estes desfechos foram coletadas a partir da literatura e síntese apresentada no PTC. A probabilidade de complicação após a realização do procedimento com ecobroncoscopia ou ecoendoscopia foi de 0,5%, enquanto para a mediastinoscopia foi de 2%.

O *utility* considerado foi de 0,82, enquanto o *disutility* devido a ocorrência de complicação de -0,1 (30–32). Como o horizonte temporal do presente modelo foi de apenas um mês, ambos dados foram convertidos para valores mensais (ou seja, respectivamente 0,07 e -0,008).

*Tabela 2. Parâmetros utilizados no modelo*

| Parâmetros | Valor utilizado, em R$, caso base (análise de sensibilidade: valor mínimo e máximo; erro padrão) | Fonte |
|---|---|---|
| Probabilidade de complicação com ECOBRONCOSCOPIA | 0,5% (0,4-0,6%;0,05%)* | PTC |
| Probabilidade de complicação com ECOENDOSCOPIA | 0,5% (0,4-0,6%;0,05%)* | PTC |
| Probabilidade de complicação com MED | 2% (1,6-2,4%;0,2%)* | PTC |
| *Utility para* paciente diagnosticado com câncer de pulmão | 0,82 (0,65-0,98; 0,08)* | (30,31) |
| *Disutility* evento de complicação | -0,1 (-0,08 a -0,12; 0,01)* | (32) |

*Distribuição beta. Observação: para o uso das técnicas combinadas foi considerado a somatória da probabilidade de complicação para cada técnica isolada.

Foram considerados apenas os custos médicos diretos referentes aos procedimentos e as complicações, coletados primariamente a partir da literatura. Os custos consideraram o regime de internação hospitalar, local do procedimento, profissionais de saúde, tipo de anestesia, equipamentos permanentes utilizados, material hospitalar e medicamentos.

Versão preliminar

*Tabela 3. Custos utilizados no modelo*

| Parâmetros | Valor utilizado, em R$, caso base (análise de sensibilidade: valor mínimo e máximo; erro padrão) | Fonte |
|---|---|---|
| Custo ECOBRONCOSCOPIA* | 1150,22 (920,18 – 1380,26; 117,37)*** | (33) |
| Custo ECOENDOSCOPIA | 172,53 (57,51-287,56;58,68)*** | Opinião de especialista |
| Custo MED** | 3814,58 (3051,66-4577,50; 389,24)*** | SIGTAP |
| Custo de complicação | 1325,98 (1060,78-1591,18;135,30)*** | (33) |

Observação: para o uso das técnicas combinadas foi considerado a somatória dos custos das técnicas.
*Mão de obra: 320 reais. Insumos hospitalares:830,22 reais. Hospitalização: 0 reais.
** Mão de obra: 1091,16 reais. Insumos hospitalares:805,97 reais. Hospitalização: 1226,72 reais
***Distribuição gama

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R$), considerando consultas realizadas em setembro de 2022. Conversões não foram realizadas.

Não foram realizadas considerando subgrupos ou populações prioritárias devido à falta de evidência para possíveis subpopulações.

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). As variáveis e distribuições utilizadas para esta análise, assim como valores mínimos e máximos, e erro padrão, estão apresentadas nas Tabela 2 e Tabela 3. Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão.

Como em todo modelo econômico, foi necessário utilizar alguns pressupostos que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- Em termos de acurácia diagnóstica, foi considerado que as técnicas são clinicamente similares (24,29);
- Os pacientes submetidos as técnicas eram clinicamente semelhantes. Em geral consistiam, em sua maioria, de pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas, confirmado, suspeito ou potencialmente ressecável, com média de idade de 63 anos, independentemente do sexo (24,29);
- Os testes seriam realizados uma única vez, sem a aplicação de outros métodos complementares;
- Foram considerados apenas os custos médicos diretos referentes aos procedimentos e as complicações, coletados primariamente a partir da literatura (33).

Versão preliminar

O resultado do caso-base demonstrou que a ecobroncoscopia isolada, e em combinação, foram considerados dominantes quando comparados com a MED. Os dois cenários foram relacionados a um menor custo incremental e uma maior efetividade (AVAQ e complicação evitada). Os resultados do caso-base estão expostos a seguir.

*Tabela 4.Análise de custo-efetividade (caso-base): ECOBRONCOSCOPIA versus MED*

| Comparadores | Custos | AVAQ | Complicação evitada |
|---|---|---|---|
| MED | R$ 3.841,10 | 0,0682 | 0,980 |
| ECOBRONCOSCOPIA | R$ 1.156,85 | 0,0683 | 0,995 |
| Incremental | -R$ 2.684,25 | 0,0001 | 0,02 |
| RCEI | | DOMINANTE | DOMINANTE |

*Tabela 5.Análise de custo-efetividade (caso-base): ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA versus MED*

| Comparadores | Custos | AVAQ | Complicação evitada |
|---|---|---|---|
| MED | R$ 3.841,10 | 0,0682 | 0,980 |
| ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA | R$ 1.336,01 | 0,0683 | 0,990 |
| Incremental | -R$ 2.505,09 | 0,0001 | 0,01 |
| RCEI | | DOMINANTE | DOMINANTE |

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que para a maioria dos cenários, ECOBRONCOSCOPIA e ECOENDOSCOPIA (uso isolado ou em combinação) apresentaram um menor custo total, porém maior benefício clínico, ainda que seja uma diferença marginal, conforme apresentado abaixo. Destaca-se que em análises de sensibilidade determinística univariada, as intervenções em avaliação seguiram dominantes em todos os cenários na comparação com mediastinoscopia.

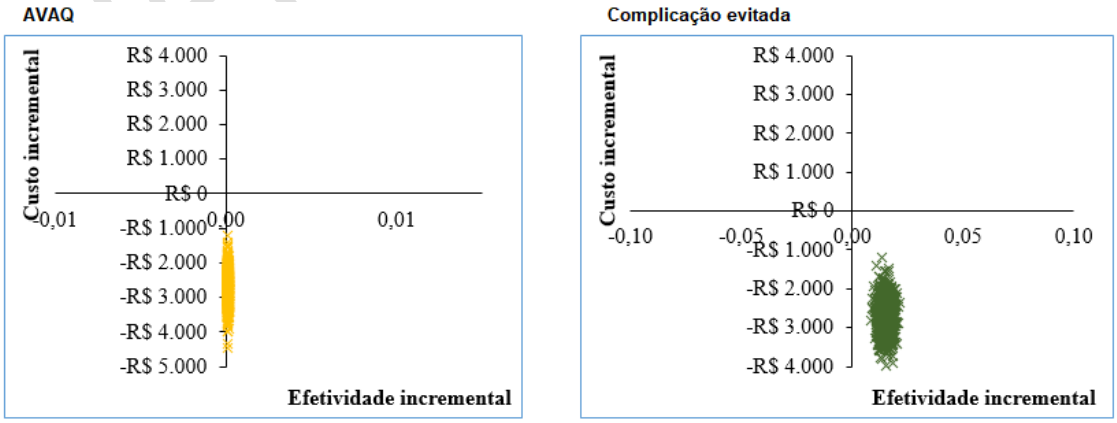



*Figura 6. Gráfico de dispersão considerando os diferentes desfechos: ECOBRONCOSCOPIA versus MED*

Versão preliminar

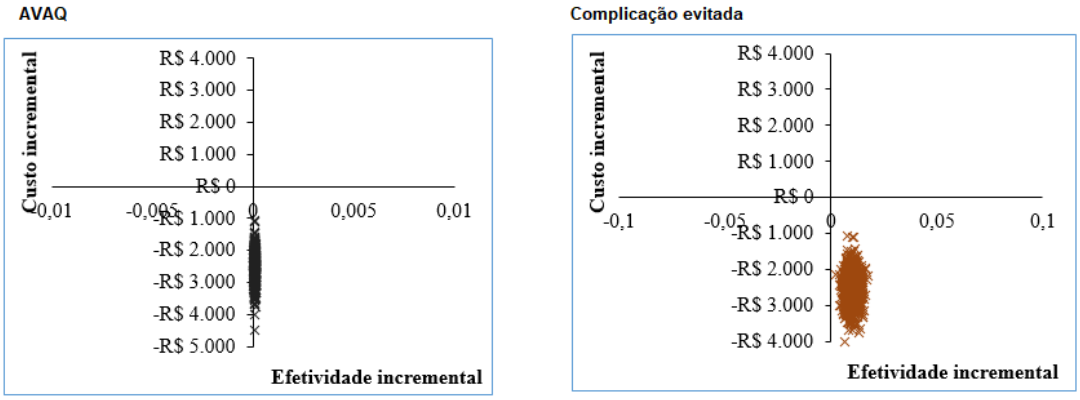



*Figura 7. Gráfico de dispersão considerando os diferentes desfechos: ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA versus MED*

Algumas limitações estiveram presentes nesta avaliação econômica: 1) os custos dos procedimentos e complicações foram coletados, em sua maioria, a partir de um estudo da literatura, os quais foram obtidos por meio de um microcusteio com centros de referências; 2) o custo para ecoendoscopia não estava disponível neste estudo, sendo estimado a partir da opinião de especialistas; e 3) dados de qualidade de vida e outros desfechos foram obtidos a partir de estudos internacionais, devido a indisponibilidade de dados nacionais.

Ainda assim, com base nos resultados obtidos na presente análise, observou que as intervenções em questão, ecobroncoscopia e ecoendoscopia (uso isolado ou em combinação), foram dominantes na comparação com MED. As intervenções foram custo-efetivas e dominantes, ou seja, apresentaram um menor custo incremental e uma maior efetividade (complicação evitada e AVAQ).

## 7.2 Impacto orçamentário

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (34).

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário referente à incorporação da ecobroncoscopia e ecoendoscopia, em uso combinado, ou ecobroncoscopia em uso isolado, para pacientes diagnosticados com câncer de pulmão (em avaliação para o estadiamento tumoral do mediastino). A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

No cenário atual foi considerado o uso da mediastinoscopia, uma tecnologia amplamente difundida e utilizada na prática clínica no SUS, e sugerida para uso como ferramenta de

Versão preliminar

diagnóstico pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Pulmão (Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014).

A taxa de difusão do cenário atual foi estabelecida como sendo de 100% para a mediastinoscopia. A difusão proposta para os procedimentos de ecobroncoscopia + ecoendoscopia e ecobroncoscopia isolada foi de 10% para o primeiro ano. As taxas de difusão estão apresentadas a seguir.

Versão preliminar

*Tabela 6. Taxa de difusão do cenário atual*

| | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Mediastinoscopia** | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| **ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA** | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| **ECOBRONCOSCOPIA** | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |

*Tabela 7. Taxa de difusão do cenário proposto*

| | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Mediastinoscopia** | 80% | 72% | 64% | 56% | 50% |
| **ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA** | 10% | 14% | 18% | 22% | 25% |
| **ECOBRONCOSCOPIA** | 10% | 14% | 18% | 22% | 25% |

Para o cálculo da população elegível para o primeiro ano de análise, foi considerado o número de novos casos anuais de câncer pulmão (35). Na sequência, aplicou-se uma proporção de 46,7% referentes a parcela de pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão e com estadiamento 1, 2 ou 3 (36).

Para os anos subsequentes da análise (segundo ao quinto ano), a população elegível foi calculada a partir da população do ano anterior, acrescido uma estimativa de crescimento populacional de 0,7% a cada ano (com base em dados do IBGE). O número de indivíduos elegíveis por ano está apresentado a seguir.

*Tabela 8. Estimativa da população elegível*

| Estimativa epidemiológica da população | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|---|---|---|---|---|---|
| Incidência de casos de câncer de pulmão no Brasil | 30.200 | 30.411 | 30.624 | 30.839 | 31.055 |
| Pacientes com câncer de pulmão e estadiamento 1,2 ou 3 | 14.103 | 14.202 | 14.302 | 14.402 | 14.502 |

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos utilizados na análise de custo-efetividade, e descritos no capítulo anterior. Foram considerados apenas os custos médicos diretos referentes aos procedimentos e as complicações, coletados primariamente a partir da literatura. Os custos consideraram o regime de internação hospitalar, local do procedimento, profissionais de saúde, tipo de anestesia, equipamentos permanentes utilizados, material hospitalar e medicamentos.

Versão preliminar

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada é multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 interações). Além disso, as variáveis relacionadas ao número de pacientes elegíveis apresentadas (isto é, número de novos casos anuais de câncer de pulmão e estimativa de crescimento populacional) foram variadas em até ±10%. As demais variáveis foram variadas seguindo o racional do capítulo anterior.

Adicionalmente, foram realizadas quatro análises de cenários: 1) incorporação apenas da ecobroncoscopia no cenário proposto; 2) incorporação de ecobroncoscopia + ecoendoscopia no cenário proposto. As taxas de difusão utilizadas foram as mesmas das apresentadas na Tabela 7 (por exemplo, ano 1: tecnologia em incorporação no cenário 1, ecobroncoscopia 10% e MED 90%).

Como em todo modelo econômico, foi necessário utilizar alguns pressupostos que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- Em termos de acurácia diagnóstica, foi considerado que as técnicas são clinicamente similares (24,37);
- Os pacientes submetidos as técnicas eram clinicamente semelhantes. Em geral consistiam, em sua maioria, de pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas, confirmado, suspeito ou potencialmente ressecável, com média de idade de 63 anos, independentemente do sexo (24,37);
- Os testes seriam realizados uma única vez, sem a aplicação de outros métodos complementares;
- Foram considerados apenas os custos médicos diretos referentes aos procedimentos e as complicações, coletados primariamente a partir da literatura (33);
- O cálculo da população elegível se deu por meio de análise epidemiológica, considerando os novos casos anuais de câncer de pulmão;

Utilizando os dados da análise principal, observa-se que a incorporação da ecobroncoscopia e ecoendoscopia em combinação, e ecobroncoscopia isolada, no SUS tem como resultado uma diminuição de custos. Com o cenário proposto, o resultado da análise inicia em -R$ 7 milhões no primeiro ano, chegando a -R$ 18 milhões no quinto ano de análise, totalizando -R$ 66 milhões em cinco anos.

Versão preliminar

*Tabela 9. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal)*

| | Custos | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | Total 5 anos |
| Cenário Atual | R$ 54.172.564,10 | R$ 54.551.772,05 | R$ 54.933.634,45 | R$ 55.318.169,89 | R$ 55.705.397,08 | R$ 274.681.537,57 |
| Cenário proposto | R$ 46.853.835,26 | R$ 44.233.828,13 | R$ 41.574.845,06 | R$ 38.876.468,77 | R$ 36.890.859,55 | R$ 208.429.836,78 |
| **Impacto incremental** | -R$ 7.318.728,84 | -R$ 10.317.943,92 | -R$ 13.358.789,39 | -R$ 16.441.701,12 | -R$ 18.814.537,53 | -R$ 66.251.700,80 |

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados da análise principal. Estes resultados estão apresentados nas tabelas abaixo.

*Tabela 10. Resultados da análise de sensibilidade probabilística*

| | Custos | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | Total 5 anos |
| Cenário Atual | 54.480.981 | 54.862.490 | 55.246.672 | 55.633.547 | 56.023.133 | 276.246.822 |
| Cenário proposto | 47.107.555 | 44.467.407 | 41.787.975 | 39.068.837 | 37.067.783 | 209.499.557 |
| **Impacto incremental** | -7.373.426 | -10.395.083 | -13.458.697 | -16.564.710 | -18.955.349 | -66.747.265 |
| **Intervalo de confiança** | -9.825.293; -4.921.558 | -13.851.765; -6.938.400 | -17.934.170; -8.983.224 | -22.073.098; -11.056.320 | -25.258.794; -12.651.903 | - |

Adicionalmente, os resultados das análises de cenários estão apresentados a seguir, considerando a incorporação no cenário proposto apenas de ecobroncoscopia (cenário 1), e de ecobroncoscopia + ecoendoscopia (cenário 2).

*Tabela 11. Resultados da análise de impacto orçamentário (análise do cenário 1)*

| | Custos | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | Total 5 anos |
| Cenário Atual | R$ 54.172.564,10 | R$ 54.551.772,05 | R$ 54.933.634,45 | R$ 55.318.169,89 | R$ 55.705.397,08 | R$ 274.681.537,57 |
| Cenário proposto | R$ 50.386.859,38 | R$ 49.214.685,53 | R$ 48.023.632,29 | R$ 46.813.492,79 | R$ 45.973.340,45 | R$ 240.412.010,44 |
| Impacto incremental | -R$ 3.785.704,72 | -R$ 5.337.086,52 | -R$ 6.910.002,16 | -R$ 8.504.677,10 | -R$ 9.732.056,64 | -R$ 34.269.527,13 |

Versão preliminar

*Tabela 12. Resultados da análise de impacto orçamentário (análise do cenário 2)*

| | Custos | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | Total 5 anos |
| Cenário Atual | R$ 54.172.564,10 | R$ 54.551.772,05 | R$ 54.933.634,45 | R$ 55.318.169,89 | R$ 55.705.397,08 | R$ 274.681.537,57 |
| Cenário proposto | R$ 50.639.539,98 | R$ 49.570.914,65 | R$ 48.484.847,22 | R$ 47.381.145,87 | R$ 46.622.916,19 | R$ 242.699.363,91 |
| Impacto incremental | -R$ 3.533.024,12 | -R$ 4.980.857,40 | -R$ 6.448.787,23 | -R$ 7.937.024,02 | -R$ 9.082.480,89 | -R$ 31.982.173,66 |

Algumas limitações estiveram presentes nesta avaliação econômica: 1) os custos dos procedimentos e complicações foram coletados, em sua maioria, a partir de um estudo da literatura, os quais foram obtidos por meio de um microcusteio com centros de referências; 2) o custo para ecoendoscopia não estava disponível neste estudo, sendo estimado a partir da opinião de especialistas; 3) devido à ausência de informações, os dados referentes as taxas de difusão foram estimados com base em suposições dos pesquisadores; e 4) não foi possível a realização de cálculo da população elegível por meio de demanda aferida, devido a indisponibilidade de código de procedimento para a MED.

Ainda assim, com base nos resultados obtidos nas análises realizadas, observou-se que a incorporação das tecnologias ecobroncoscopia e ecoendoscopia, assim como apenas uma delas, pode promover uma economia de recursos ao SUS de até 15 milhões de reais por ano.

## 6. ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos médicos especialistas consultados na reunião de escopo, para atualização da DDT do Câncer de Pulmão, para compor a pergunta norteadora deste relatório. Apesar de não ter sido objeto do relatório, não foi identificada evidência comparativa entre ecobroncoscopia e ecoendoscopia comparado à mediastinoscopia, com relação à adesão; portanto, parecem ter sido bem aceitos no contexto dos ensaios clínicos e estudos observacionais avaliados.

## 7. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Os procedimentos de ecobroncoscopia e ecoendoscopia são realizados em nível ambulatorial e não requerem alterações na infraestrutura hospitalar. Também é razoável supor que pode haver benefícios para a saúde dos pacientes pela diminuição de procedimentos de estadiamento diagnósticos desnecessários. Em ambos os procedimentos há necessidade de capacitação dos

Versão preliminar

profissionais para a realização dos testes. Sendo assim, não se espera dificuldades adicionais para a implementação ou viabilidade técnico-operacional desses procedimentos.

## 8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov (38) e Cortellis™ (39), a fim de se localizar demais dispositivos médicos usados para no diagnóstico por imagem em pacientes com câncer de pulmão, em avaliação para o estadiamento tumoral do mediastino.

A busca foi realizada nos dias 12/05/2023 e 15/05/2023, utilizando-se as bases de dados *Clinical Trials* e *Cortellis*.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores: *"Mediastinal Neoplasms" OR "Neoplasias do Mediastino" OR "Neoplasia do Mediastino" OR "Neoplasia Mediastinal" OR "Neoplasias do Mediastino" OR "Neoplasia do Mediastino" OR "Neoplasia, Mediastino" OR "Neoplasias, Mediastino" OR "Câncer de Mediastino" OR "Cancros do Mediastino" OR "Câncer do Mediastino" OR "Câncer, Mediastinal" OR "Cânceres do Mediastino" OR "Cancros do Mediastino" OR "Câncer de Mediastino" OR "Câncer, Mediastino" OR "Cânceres, Mediastino" OR "Câncer do Mediastino"Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Neoplasms, Lung" OR "Lung Neoplasm" OR "Neoplasm, Lung" OR "Neoplasms, Pulmonary" OR "Neoplasm, Pulmonary" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Cancer, Lung" OR "Cancers, Lung" OR "Lung Cancers" OR "Pulmonary Cancer" OR "Cancer, Pulmonary" OR "Cancers, Pulmonary" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung" OR "Cancer of Lung" .*

Filtros utilizados:

a- Clinical Trials

I. Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting* e *Completed;*
II. *Study Type: Interventional (Clinical Trials), Observational;*
III. *Study Phase: Phase 3 e 4.*

b- Cortellis

I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;
II. Phase: Phase 3.

As pesquisas nas bases de dados não identificaram tecnologias novas, que utilizam a imagem, como técnica diagnóstica para no estadiamento tumoral do mediastino em pacientes com câncer de pulmão. Tecnologias já estabelecidas foram identificadas em alguns estudos, no entanto não há menção sobre novas técnicas ou procedimentos agregados à estas tecnologias.

Versão preliminar

## 9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada nas agências de ATS, NICE (Inglaterra), SMC (Escócia), CADTH (Canadá), PBAC (Austrália) foram encontradas avaliações para os procedimentos de ecobroncoscopia e ecoendoscopia apenas no NICE, CADTH e na Malásia.

O *guideline* do NICE recomenda que a ecobroncoscopia-TBNA ou ecoendoscopia-FNA sejam utilizadas para investigações invasivas iniciais para pessoas com probabilidade intermediária de malignidade mediastinal; e investigações subsequentes para pessoas com alta probabilidade de malignidade do mediastino, quando a ultrassonografia e a biópsia do pescoço são negativas (40,41).

Em uma revisão rápida realizada em 2009 pelo CADTH (42), os autores concluíram que dadas as evidências existentes, a ecobroncoscopia seria uma ferramenta precisa e segura no diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. A relação de custo-efetividade da ecobroncoscopia não foi avaliada, mas as análises de custo mostram que o ecobroncoscopia-TBNA reduziu o custo de estadiamento em 24% por paciente. No momento havia dados mínimos sobre a comparação da ecobroncoscopia com a mediastinoscopia.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais desfechos em saúde relacionados ao uso isolado da ecobroncoscopia-TBNA foram sintetizados a partir de 25 estudos de acurácia do tipo coorte, nos quais se consideraram como testes de referência os procedimentos com mediastinoscopia cervical, mediastinoscopia anterior, toracoscopia videoassistida, toracotomia aberta ou ressecção cirúrgica, atualmente utilizados no SUS para o estadiamento tumoral do mediastino em pacientes com câncer de pulmão.

Os desfechos primários de acurácia diagnóstica, avaliados por meio da sensibilidade e especificidade dos testes, apresentaram qualidade moderada e alta precisão em geral. A sensibilidade da ecobroncoscopia foi de 81% e a especificidade de de 98%.

Quanto ao desfecho de segurança, parte dos estudos demonstram que o número de complicações foi maior no grupo mediastinoscopia na comparação com a ecobroncoscopia, porém em alguns casos não foi demonstrado diferença significativa.

Quatro revisões sistemáticas avaliaram o uso combinado de ecobroncoscopia e ecoendoscopia. Na revisão mais atualizada identificada, publicada por Liu *et al.*, 2022 (14), identificou-se uma sensibilidade sumária de 0,86 (IC95% 0,82-0,88) e uma especificidade sumária

Versão preliminar

de 0,99 (IC95% 0,98-0,99). Foi identificado que a acurácia diagnóstica foi aprimorada quando ambas tecnologias foram combinadas ao invés do uso isolado.

O estadiamento cirúrgico do mediastino por mediastinoscopia é considerado o padrão-ouro, apesar dos custos e riscos inerentes gerarem algumas incertezas (23,24).

Em alguns estudos identificou-se que a acurácia da combinação da ecobroncoscopia-TBNA e ecoendoscopia-FNA no estadiamento mediastinal em pacientes com CPCNP potencialmente operável é equivalente à da mediastinoscopia (15,44). *Guidelines* internacionais (da *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, *European Respiratory Society* e *European Society of Thoracic Surgeons*), orientam que a combinação da ecobroncoscopia-TBNA e da ecoendoscopia é preferível a qualquer teste sozinho (grau de recomendação C). Apenas quando a combinação da ecobroncoscopia e ecoendoscopia não estiver disponível, sugerem que a utilização da ecobroncoscopia isolada é aceitável (grau de recomendação C) (45).

Na avaliação econômica realizada, ecobroncoscopia e ecoendoscopia (uso combinado, ou ecobroncoscopia isolado) foram consideradas dominantes quando comparadas com a mediastinoscopia. Ambas foram relacionadas a um menor custo incremental e uma maior efetividade (AVAQ e complicação evitada). Na análise de impacto orçamentário observa-se que a incorporação da ecobroncoscopia e ecoendoscopia combinadas, e ecobroncoscopia isolada, no SUS tem como resultado uma diminuição de custos. No cenário proposto, o resultado da análise inicia em -R$ 7 milhões no primeiro ano, chegando a -R$ 18 milhões no quinto ano de análise, totalizando -R$ 66 milhões em cinco anos.

Dessa forma, o uso da ecobroncoscopia e ecoendoscopia (técnicas isoladas ou em combinação) possivelmente resulta em desfechos de acurácia semelhantes quando comparados a MED. O uso combinado das técnicas pode aumentar a acurácia diagnóstica ao invés do uso isolado.

## 12.1. Histórico de avaliação da demanda

Esta demanda foi apresentada pela primeira vez ao Comitê de Produtos e Procedimentos durante a 119ª reunião ordinária da Conitec, em 1º de junho de 2023, momento em que foram identificadas, inclusive por especialistas presentes na ocasião, limitações importantes no estudo econômico e na análise de impacto orçamentário. Além disso, foram solicitadas informações adicionais sobre os equipamentos e aspectos relacionados à implementação da tecnologia. Entre junho e novembro de 2023 foram realizadas reuniões com especialistas médicos e também na Subcomissão Técnica de Avaliação de Produtos e Procedimentos com objetivo de sanar as limitações apontadas pelo Comitê. Durante esse processo os especialistas médicos sugeriram que

Versão preliminar

os nomes dos procedimentos, anteriormente referidos como ultrassonografia endobrônquica - EBUS -e ultrassonografia endoscópica – EUS-, fossem alterados para ecobroncoscopia e ecoendoscopia, respectivamente. Após a elaboração de novos estudos econômicos e aprimoramento do conhecimento sobre as técnicas e capacidade instalada no SUS, a demanda foi reapresentada na 17ª reunião extraordinária da Conitec.

## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 17ª reunião extraordinária da Conitec, realizada no dia 08 de dezembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da ecobroncoscopia e ecoendoscopia para o estadiamento tumoral de mediastino em pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão. Entendeu-se que as técnicas são altamente acuradas e seu uso, em relação à mediastinoscopia, economicamente favorável.

Versão preliminar

## 12. REFERÊNCIAS


1. BMJ Best Practice. Câncer pulmonar de células não pequenas. 2022;

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209–49.

3. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. National Cancer Institute. 2022;

4. INCA IN do C. Estimativa 2020: Incidência de Câncer No Brasil. 2020;

5. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2018 Feb;44(1):55–64.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. PORTARIA Nº 957, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. 2014;

6B. Figueiredo VR, Cardoso PFG, Jacomelli M, Santos LM, Minata M, Terra RM. EBUS-TBNA versus surgical mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in potentially operable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Bras Pneumol. 2020 Oct 23;46(6):e20190221. English, Portuguese. doi: 10.36416/1806-3756/e20190221. Erratum in: J Bras Pneumol. 2021 Feb 08;47(1):e20190221errata. PMID: 33111752.

7. Sheski FD, Mathur PN. Endobronchial Ultrasound. Chest. 2008 Jan;133(1):264–70.

8. Gomez M, Silvestri GA. Endobronchial Ultrasound for the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. Proc Am Thorac Soc. 2009 Apr 15;6(2):180–6.

9. Bousema JE, van Dorp M, Noyez VJJM, Dijkgraaf MGW, Annema JT, van den Broek FJC. Unforeseen N2 Disease after Negative Endosonography Findings with or without Confirmatory Mediastinoscopy in Resectable Non–Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Thoracic Oncology. 2019 Jun;14(6):979–92.

10. SUZUKI, Iunis; FERNADEZ-BUSSY, Sebastian; HERTH FJF. Endoscopia respiratória no estadiamento do câncer de pulmão. Pulmão RJ. 2011;20(2):25–35.

11. Silvestri GA, Gonzalez A V., Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer. Chest. 2013 May;143(5):e211S-e250S.

12. NCCN NCCNetwork. Non-Small Cell Lung Cancer. Vol. 5, NCCN Guidelines. 2022. p. 288.

13. Pedro Steinhauser Motta1 J, Roberto Lapa e Silva1 J, Szklo1 A, E. Steffen2 R. EBUS-TBNA versus mediastinoscopy for mediastinal staging of lung cancer: a cost-minimization analysis. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2022 Aug 31;e20220103.

14. Liu X, Yang K, Guo W, Ye M, Liu S. Mediastinal Nodal Staging Performance of Combined Endobronchial and Esophageal Endosonography in Lung Cancer Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Surg. 2022;9:890993.


Versão preliminar

15. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer. 2013;49(8):1860–7.

16. Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, Spijker R, Bossuyt PM, Annema JT. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016 Dec;4(12):960–8.

17. Labarca G, Aravena C, Ortega F, Arenas A, Majid A, Folch E, et al. Minimally Invasive Methods for Staging in Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. Pulm Med. 2016;2016:1024709.

18. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. Chest. 2014;146(2):389–97.

19. Lee BE, Kletsman E, Rutledge JR, Korst RJ. Utility of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node biopsy in patients with non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2012;143(3):585–90.

20. Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(2):331–7.

21. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJF. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. Journal of Thoracic Oncology. 2008;3(6):577–82.

22. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, De Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2011;142(6).

23. Figueiredo VR, Francisco P, Cardoso G, Jacomelli M, Maia L, Minata M, et al. Jornal Brasileiro de Pneumologia - EBUS-TBNA versus mediastinoscopia cirúrgica no estadiamento linfonodal mediastinal do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente operável: revisão sistemática e metanálise. 2020;46(6):1–12.

24. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Thorac Surg. 2016 Nov;102(5):1747–55.

25. Evison M, Edwards T, Balata H, Tempowski A, Teng B, Bishop P, et al. Prevalence of nodal metastases in lymph node stations 8 & 9 in a large UK lung cancer surgical centre without routine pre-operative EUS nodal staging. Lung Cancer. 2018 Jan;115:127–30.

26. Herth F, Krasnik M, Vilmann P. EBUS-TBNA for the diagnosis and staging of lung cancer. Endoscopy. 2006 Jun;38(S 1):101–5.

27. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasilia; 2014.

Versão preliminar

28. Husereau D, et al.CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. BMJ. 2022;376:e067975.

29. Figueiredo VR, Cardoso PFG, Jacomelli M, Santos LM, Minata M, Terra RM. EBUS-TBNA versus surgical mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in potentially operable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Vol. 46, Jornal Brasileiro de Pneumologia. scielo ; 2020.

30. Sturza J. A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. Med Decis Making. 2010;30(6):685–93.

31. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. PLoS One. 2013;8(8):e71379.

32. Steinfort DP, Liew D, Irving LB. Radial probe EBUSversus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: an economic analysis. Eur Respir J. 2013 Mar;41(3):539–47.

33. Motta, João Pedro Steinhauser et al. EBUS-TBNA versus mediastinoscopy for mediastinal staging of lung cancer: a cost-minimization analysis. Jornal Brasileiro de Pneumologia [online]. 2022, v. 48, n. 4 , e20220103.

34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012.

35. Instituto Nacional do Câncer. Incidência de câncer no país. Estimativa 2020. Disponível em:<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.

36. Costa GJ, Mello MJG, Bergmann A, Ferreira CG, Thuler LCS. Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil. J Bras Pneumol. 2020;46(1):e20180251.

37. igueiredo, Viviane Rossi et al. EBUS-TBNA versus surgical mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in potentially operable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Jornal Brasileiro de Pneumologia [online]. 2020, v. 46,.

38. Clinical Trials. Database [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/

39. Clarivate analytics. Cortellis. 2023 [cited 2023 May 15]; Available from: https://www.cortellis.com

40. NICE NI for H and CE. Lung cancer: diagnosis and management. 2022;

41. NICE NI for H and CE. Evidence reviews for effectiveness of non-ultrasound-guided TBNA, EBUS-TBNA or EUS-FNA for people with a probability of mediastinal malignancy. 2019;

42. Ho C, Clark M AC. Endobronchial Ultrasound for Lung Cancer Diagnosis and Staging: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009;

Versão preliminar

43. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. Chest. 2006;130(3):710–8.

44. Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Utility and safety of endoscopic ultrasound with bronchoscope- guided fine-needle aspiration in mediastinal lymph node sampling: Systematic review and meta-analysis. Respir Care. 2015;60(7):1040–50.

45. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Respiratory Journal. 2015 Jul;46(1):40–60.

46. Bousema JE, van Dorp M, Noyez VJJM, Dijkgraaf MGW, Annema JT, van den Broek FJC. Unforeseen N2 Disease after Negative Endosonography Findings with or without Confirmatory Mediastinoscopy in Resectable Non–Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Thoracic Oncology. 2019 Jun;14(6):979–92.

47. SUZUKI, Iunis; FERNADEZ-BUSSY, Sebastian; HERTH FJF. Endoscopia respiratória no estadiamento do câncer de pulmão. Pulmão RJ. 2011;20(2):25–35.

48. Silvestri GA, Gonzalez A V., Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer. Chest. 2013 May;143(5):e211S-e250S.

49. NCCN NCCNetwork. Non-Small Cell Lung Cancer. Vol. 5, NCCN Guidelines. 2022. p. 288.

50. Grimes DA, Schulz KF. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. The Lancet. 2005 Apr;365(9469):1500–5.

51. Steurer J. Communicating accuracy of tests to general practitioners: a controlled study. BMJ. 2002 Apr;324(7341):824–6.

52. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews. 2016 Dec;5(1):210.

53. Rede Telessaúde Brasil. BVS. 2022. Calculadoras: Abordagem diagnóstica.

54. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Annals of Internal Medicine. 2011 Oct;155(8):529.

55. 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. Journal of Clinical Epidemiology. 2016 Jan;69:225–34.

56. COMET COM in ET. COMET Database. COMET. 2022.

57. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan KS CA. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. Version 1.4. BMC Medical Research Methodology. 2006;6(31).

58. Review Manager. (RevMan) [Computer Program]. Version 54 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.

59. Guyatt GH; Oxman AD; Vist GE; et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336((7650)):924–6.

60. 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.

Versão preliminar

61. Dooms C, Tournoy KG, Schuurbiers O, Decaluwe H, De Ryck F, Verhagen A, et al. Endosonography for mediastinal nodal staging of clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study. Chest. 2015 Jan;147(1):209–15.

62. Herth FJF, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. Chest. 2010 Oct;138(4):790–4.

63. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, Lim KY, Lee SH, Kim HY, et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. Chest. 2010 Oct;138(4):795–802.

64. Kang HJ, Hwangbo B, Lee GK, Nam BH, Lee HS, Kim MS, et al. EBUS-centred versus EUS-centred mediastinal staging in lung cancer: a randomised controlled trial. Thorax. 2014 Mar;69(3):261–8.

65. Crombag LMM, Dooms C, Stigt JA, Tournoy KG, Schuurbiers OCJ, Ninaber MK, et al. Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study). The European respiratory journal. 2019 Feb;53(2).

66. Lee KJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Han J, et al. Combined endobronchial and transesophageal approach of an ultrasound bronchoscope for mediastinal staging of lung cancer. PloS one. 2014;9(3):e91893.

67. Ohnishi R, Yasuda I, Kato T, Tanaka T, Kaneko Y, Suzuki T, et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. Endoscopy. 2011 Dec;43(12):1082–9.

68. Oki M, Saka H, Ando M, Kitagawa C, Kogure Y, Seki Y. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2014 Oct;148(4):1169–77.

69. Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, Wallace WA, Walker WS, Penman ID. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. The European respiratory journal. 2005 Mar;25(3):416–21.

70. Szlubowski A, Zieliński M, Soja J, Annema JT, Sośnicki W, Jakubiak M, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging--a prospective trial. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2010 May;37(5):1175–9.

71. Szlubowski A, Soja J, Kocon P, Talar P, Czajkowski W, Rudnicka-Sosin L, et al. A comparison of the combined ultrasound of the mediastinum by use of a single ultrasound bronchoscope versus ultrasound bronchoscope plus ultrasound gastroscope in lung cancer staging: a prospective trial. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2012 Sep;15(3):442–6; discussion 446.

72. Tutar N, Yurci A, Güneş I, Gülmez İ, Gürsoy Ş, Önal Ö, et al. The role of endobronchial and endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. Tuberkuloz ve toraks. 2018 Jun;66(2):85–92.

Versão preliminar

73. Vial MR, O'Connell OJ, Grosu HB, Hernandez M, Noor L, Casal RF, et al. Diagnostic performance of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node sampling in early stage non-small cell lung cancer: A prospective study. Respirology (Carlton, Vic). 2018 Jan;23(1):76–81.

74. Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. JAMA. 2008 Feb;299(5):540–6.

75. Ye T, Hu H, Luo X, Chen H. The role of Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for qualitative diagnosis of mediastinal and hilar lymphadenopathy: A prospective analysis. BMC Cancer. 2011;11:1–6.

76. Zhang R, Mietchen C, Krüger M, Wiegmann B, Golpon H, Dettmer S, et al. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: A prospective comparison study. J Cardiothorac Surg. 2012;7(1):1–5.

77. Herth FJF, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. European Respiratory Journal. 2006;28(5):910–4.

78. Herth FJF, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. Chest. 2008;133(4):887–91.

79. Jhun BW, Park HY, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. Nodal stations and diagnostic performances of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer. J Korean Med Sci. 2012;27(1):46–51.

80. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Anemia por deficiência de ferro. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014.

Versão preliminar

## APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA

Para avaliar o uso do diagnóstico por ecobroncoscopia e ecoendoscopia, em uso combinado, ou ecobroncoscopia em uso isolado, em pacientes com câncer de pulmão, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa:

*"Em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, qual a sensibilidade, especificidade e segurança do diagnóstico por ecobroncoscopia e ecoendoscopia, em uso combinado, ou ecobroncoscopia em uso isolado, em comparação à mediastinoscopia para o estadiamento tumoral do mediastino?"*

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS.

| | |
|---|---|
| **População** | Pacientes diagnosticados com câncer de pulmão (em avaliação para o estadiamento tumoral do mediastino) |
| **Intervenção/ teste índice** | Ecobroncoscopia e ecoendoscopia, em uso combinado, ou ecobroncoscopia em uso isolado |
| **Controle /teste padrão de referência** | Mediastinoscopia* |
| **Desfechos (*Outcomes*)** | Primário (críticos)<br>Sensibilidade<br>Especificidade<br><br>Secundário (importantes)<br>Valor preditivo negativo<br>Valor preditivo positivo<br>Eventos adversos graves e não graves |
| **Tipo de estudo (*Study type*)** | Revisão sistemática (com ou sem metanálise) de acurácia diagnóstica, ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos, caso controle e estudo transversal |

* Procedimento cirúrgico clássico amplamente utilizado no SUS conforme informado pelos especialistas e incorporado em 10/2023. Também foram considerados outros procedimentos disponíveis no SUS: toracoscopia videoassistida, toracotomia aberta ou ressecção cirúrgica.

### População

A população priorizada neste PTC é composta por indivíduos diagnosticados com câncer de pulmão em avaliação para o estadiamento tumoral do mediastino. A população-alvo consistia, em sua maioria, de pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas, confirmado, suspeito ou potencialmente ressecável, independentemente do sexo.

### Intervenção

As intervenções avaliadas neste ptc são os procedimentos de diagnóstico por ecobroncoscopia e ecoendoscopia, em uso combinado, ou ecobroncoscopia em uso isolado.

Versão preliminar

A ecobroncoscopia é uma técnica minimamente invasiva usada para o estadiamento mediastinal do câncer de pulmão. A técnica consiste na utilização de um videobroncoscópio híbrido, para acessar linfonodos mediastinais ou estruturas adjacentes à árvore brônquica. O processamento da imagem é realizado por um processador de ultrassom. Tal dispositivo permite uma visão broncoscópica direta das vias aéreas associada a uma imagem ultrassonográfica em tempo real. Para perfurar a estrutura desejada, uma agulha especialmente projetada para encaixar o aparelho acoplado a uma seringa a vácuo em sua extremidade proximal é introduzida no canal de trabalho da ecobroncoscopia. A ecobroncoscopia por aspiração transbrônquica guiada por agulha (ecobroncoscopia-TBNA) permite a investigação de linfonodos mediastinais e hilares com ultrassonografia linear sonda das vias aéreas, com a possibilidade de amostragem nodal sob controle de ultrassom em tempo real (46–49).

A ecoendoscopia consiste em um endoscópio com um transdutor de alta frequência em sua extremidade, que permite a obtenção de imagens ultrassonográficas de alta resolução. Apresenta a mesma estrutura básica da ecobroncoscopia, a punção é feita em tempo real guiada pelo ultrassom. A ecoendoscopia por aspiração guiada por agulha fina (ecoendoscopia-FNA) permite a investigação dos linfonodos mediastinais com uma sonda de ultrassom linear de do esôfago, com possibilidade de amostragem nodal sob controle de ultrassom em tempo real (46–49).

### Controle

O diagnóstico avaliado como controle neste PTC é a mediastinoscopia, procedimento cirúrgico clássico, considerado o padrão-ouro no diagnóstico do acometimento de linfonodos do mediastino por células neoplásicas.

### Desfechos

Em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN), valor preditivo positivo (VPP) e eventos adversos graves e não graves. A definição de cada um deles é apresentada a seguir (50,51):

Primários:

- Sensibilidade (taxa de verdadeiros positivos): indica a capacidade de um teste detectar corretamente as pessoas com a doença/condição.
- Especificidade (taxa de verdadeiros negativos): indica a capacidade de um teste excluir corretamente as pessoas sem a doença/condição.

Versão preliminar

Secundários:

- Valor preditivo negativo (VPN): probabilidade de uma pessoa com teste negativo realmente não tenha a condição.
- Valor preditivo positivo (VPP): probabilidade de uma pessoa com teste positivo realmente tenha a condição.
- Número de pacientes com ao menos um evento adverso grave: qualquer evento adverso deste estudo que resulte em morte, internação hospitalar inicial ou prolongada, uma experiência com risco de vida (ou seja, risco imediato de morte); deficiência / incapacidade persistente ou significativa; anomalia congênita / defeito de nascença; evento considerado significativo pelo investigador por qualquer outro motivo.
- Número de pacientes com ao menos um evento adverso: qualquer ocorrência médica que ocorre pela primeira vez ou piora em gravidade a qualquer momento após o procedimento do estudo e que não necessariamente tem que ter uma causal relação com o exame realizado.

### Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas, com ou sem metanálises, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos, caso-controle e estudo transversal. Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico ou mínimo para número de participantes ou tempo de acompanhamento. Entretanto, revisões sistemáticas que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação, ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas, foram excluídas. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

### Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca nas plataformas PubMed e EMBASE. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. O quadro abaixo a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

| Plataformas de busca | Estratégia de busca |
|---|---|
| PubMed (Medline) | ("Lung Neoplasms"[Mesh]OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Neoplasms, Lung" OR "Lung Neoplasm" OR "Neoplasm, Lung" OR "Neoplasms, Pulmonary" OR "Neoplasm, |

Versão preliminar

| | |
|---|---|
| | Pulmonary" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Cancer, Lung" OR "Cancers, Lung" OR "Lung Cancers" OR "Pulmonary Cancer" OR "Cancer, Pulmonary" OR "Cancers, Pulmonary" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung" OR "Cancer of Lung") AND (("ECOBRONCOSCOPIA-TBNA" OR "Endobronchial Ultrasound" OR "Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration") OR ("Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration"[Mesh] OR "Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration" OR "ECOENDOSCOPIA-FNA" OR "endoscopic ultrasound")) NOT ((animals[MH:noexp]) NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH])) Filters: MEDLINE |
| **EMBASE** | ('lung tumor'/exp OR 'lung neoplasm' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumour' OR 'pulmonary neoplasm' OR 'pulmonary tumor' OR 'pulmonary tumour' OR 'superior sulcus tumor' OR 'superior sulcus tumour' OR 'tumor, lung' OR 'tumour, lung') AND ('endoscopic ultrasonography'/exp OR 'echoendoscopy' OR 'echography, endoscopic' OR 'endoscopic echography' OR 'endosonography' OR 'ecoendoscopia' OR 'endoscopic ultrasound' OR 'endobronchial ultrasonography'/exp OR 'ecobroncoscopia' OR 'endobronchial echography' OR 'endobronchial ultrasound') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) |

Fonte: Elaboração própria.

### Seleção de estudos e extração, e risco de viés

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan®**(52)**, para identificação e remoção de duplicatas. Os registros foram selecionados por um único avaliador, com consulta a um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

A extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do *software* Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos, intervenções e participantes: autor, ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; idade média; sexo; alternativas comparadas; teste de referência e critérios de inclusão.

ii) Desfechos e resultados: sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN), valor preditivo positivo (VPP) e eventos adversos graves e não graves. Os números absolutos foram coletados diretamente do texto e separados em verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos e utilizados para calcular os desfechos de interesse quando não estavam disponíveis **(53)**.

Para a avaliação do risco de viés dos estudos foi utilizada a ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) **(54)**. A avaliação específica incluiu quatro aspectos com relação ao risco de viés: seleção do paciente, teste(s) índice, padrão de referência, fluxo e tempo; e mais três aspectos com relação à aplicabilidade do teste. Avaliados de acordo com os escores de risco de viés “alto”, “baixo” e “Incerto”.

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi conduzida, utilizando a ferramenta *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS) **(55)**.

Versão preliminar

## Síntese e análise dos dados

A síntese e análise dos dados foi feita por representação individual dos estudos e metanálises, conforme descrito abaixo.

Síntese e apresentação individual dos resultados: As características do estudo, características dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa. Também foi realizada uma análise estatística descritiva (frequência absoluta e intervalo de confiança 95% [IC 95%] dos desfechos de interesse). Foram extraídos os dados referentes ao verdadeiro positivo, falso positivo, verdadeiro negativo e falso negativo de cada estudo e os desfechos de sensibilidade, especificidade e valores preditivos foram calculados quando não disponíveis. Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados. As análises realizadas neste estudo são por paciente (e não por linfonodo), e as características de desempenho do teste foram derivadas dos dados brutos de cada estudo.

O banco de dados *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) **(56)** foi pesquisado para identificar os a diferença mínima clinicamente importantes (DMCI) para os desfechos relevantes para este PTC. No entanto, nenhum DMCI relevante foi encontrado. A linha de nenhum efeito foi usada como um DMCI para razões de risco, taxas de risco e diferença de risco.

Metanálises: Metanálises de acurácia foram conduzidas no Meta disc (versão 1.4) **(57)**. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos e diferença de risco foram calculados usando o modelo de efeito misto aleatório bivariado. Com base no modelo bivariado, a sensibilidade e especificidade de cada estudo foram logit-convertidas para se adequar à distribuição normal. A curva sROC (*receiver operator characteristic curve*) e a área sob a curva [*area under the curve* (AUC)] foram estabelecidas a partir desses valores. O modelo de efeitos aleatórios DerSimonian-Laird foi utilizado para o cálculo da sensibilidade e especificidade. O modelo linear de Moses-Littenberg foi utilizado na construção das curvas sROC.

Metanálises para desfechos de segurança foram conduzidas no *software* RevMan (*Review Manager*, versão 5.4) **(58)**. O modelo de efeito randômico de Mantel-Haenszel foi utilizado na metanálise dos eventos adversos. Os resultados foram expressos segundo a diferença de risco (DR) e intervalo de confiança 95% (IC 95%). A presença de viés de publicação foi avaliada usando

Versão preliminar

o gráfico de funil (log DR no eixo horizontal contra o DP no eixo vertical). O viés de publicação também foi investigado usando o teste de Egger.

Os resultados foram apresentados em tabelas, *forest plot* e curvas *sROC*. Análises de subgrupo, de sensibilidade ou cumulativas não foram previstas devido ao reduzido número de estudos previstos.

### Certeza da evidência

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendatons Assessment, Development and Evaluaton* (GRADE) *Working Group* (59), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (60).

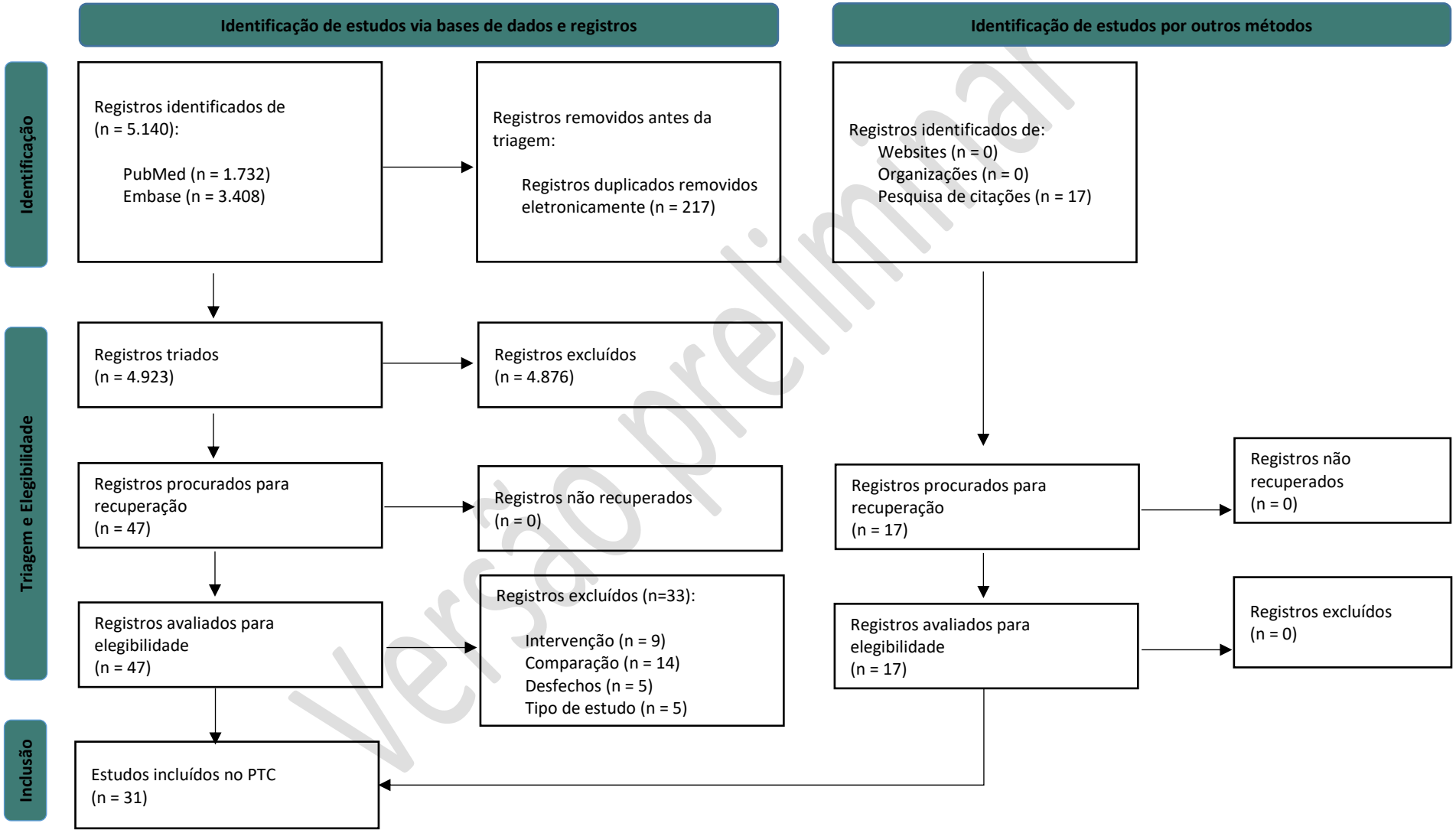
Os desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação). Os dados dos ECR foram inicialmente classificados como de alta qualidade e os de estudos observacionais como de baixa qualidade; em seguida a qualidade da evidência para cada resultado foi rebaixada ou não a partir deste ponto inicial.

Versão preliminar

## APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram recuperadas 5.140 publicações nas bases de dados consultadas, restando 4.923 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 4.876 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 47 foram incluídos na etapa de leitura na íntegra. Estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados ao final do PTC. Três registros foram identificados em outras fontes de consulta. Outros 14 estudos (61–74) foram selecionados a partir da revisão de Liu, 2022 (14). Assim, 31 registros foram incluídos, referentes a vinte e cinco estudos primários (18–22,43,61–79), e seis revisões sistemáticas (14–17,23,24).

Versão preliminar




Versão preliminar

## APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ELEGIBILIDADE

| Primeiro autor | Título | Motivo de exclusão |
|---|---|---|
| Annema 2005a | Endoscopic Ultrasound Added to Mediastinoscopy for Preoperative Staging of Patients with Lung Cancer. | Tipo de intervenção |
| Annema 2005b | Endoscopic Ultrasound–Guided Fine-Needle Aspiration in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer and Its Impact on Surgical Staging. | Tipo de comparação |
| Annema 2010 | Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. | Tipo de intervenção |
| Anraku 2010 | Video-Assisted Mediastinoscopy Compared with Conventional Mediastinoscopy: Are We Doing Better? | Tipo de comparação |
| Casal 2012 | Randomized clinical trial of endobronchial ultrasound needle biopsy with and without aspiration. | Tipo de desfecho |
| Dhooria 2015 | Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound with Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. | Revisão sistemática: estudos incluídos foram conferidos quanto à elegibilidade |
| Dong 2013 | Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in the Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. | Revisão sistemática: estudos incluídos foram conferidos quanto à elegibilidade |
| Dziedzic 2015 | Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the staging of lung cancer patients. | Tipo de desfecho |
| Fritscher-Ravens 2003 | Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. | Tipo de comparação |
| Ge 2015 | Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. | Revisão sistemática: estudos incluídos foram conferidos quanto à elegibilidade |
| Gu 2009 | Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. | Revisão sistemática: estudos incluídos foram conferidos quanto à elegibilidade |
| Herth 2004 | Conventional vs Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: A Randomized Trial. | Tipo de desfecho |
| Hwangbo 2009 | Application of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Following Integrated PET/CT in Mediastinal Staging of Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer. | Tipo de comparação |
| Hwangbo 2010 | Estudo não randomizado,<br>Punção aspirativa transbrônquica e transesofágica com broncoscópio ultrassonográfico no estadiamento mediastinal de câncer de pulmão potencialmente operável | Tipo de intervenção |
| Kang 2014 | EBUS-centred versus EUS-centred mediastinal staging in lung cancer: a randomised controlled trial. | Tipo de comparação |
| Kimura 2003 | A Prospective Study of Indications for Mediastinoscopy in Lung Cancer with CT Findings, Tumor Size, and Tumor Markers. | Tipo de comparação |
| Kimura 2007 | Indications for mediastinoscopy and comparison of lymph node dissections in candidates for lung cancer surgery. | Tipo de comparação |
| Lardinois 2003 | Postinduction Video-Mediastinoscopy is as Accurate and Safe as Video-Mediastinoscopy in Patients Without Pretreatment for Potentially Operable Non–Small Cell Lung Cancer. | Tipo de comparação |
| Larsen 2005 | Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. | Tipo de intervenção |

Versão preliminar

| | | |
|---|---|---|
| Lee 2008 | Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. | Tipo de intervenção |
| Micames 2007 | Endoscopic Ultrasound-Guided Fine- Needle Aspiration for Non-small Cell Lung Cancer Staging. | Revisão sistemática: estudos incluídos foram conferidos quanto à elegibilidade |
| Navani 2015 | Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. | Tipo de comparação |
| Oki 2014 | Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Are two better than one in mediastinal staging of non–small cell lung cancer? | Tipo de comparação |
| Paone 2005 | Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. | Tipo de intervenção |
| Puri 2009 | Randomized controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle sampling with or without suction for better cytological diagnosis. | Tipo de desfecho |
| Sayar 2011 | Comparison of video-assisted mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for lung cancer. | Tipo de comparação |
| Szulobowski 2012 | A comparison of the combined ultrasound of the mediastinum by use of a single ultrasound bronchoscope versus ultrasound bronchoscope plus ultrasound gastroscope in lung cancer staging: a prospective trial. | Tipo de comparação |
| Trisolini 2015 | Randomized Trial of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration with and Without Rapid On-site Evaluation for Lung Cancer Genotyping. | Tipo de intervenção |
| Venissac 2003 | Video-Assisted Mediastinoscopy: Experience From 240 Consecutive Cases. | Tipo de comparação |
| Vincent 2008 | Real-Time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Lymph Node Aspiration. | Tipo de comparação |
| Yarmus 2011 | A randomized prospective trial of the utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirate specimens. | Tipo de intervenção |
| Yarmus 2015 | A randomized controlled trial evaluating airway inspection effectiveness during endobronchial ultrasound bronchoscopy. | Tipo de desfecho |

Versão preliminar

## APÊNDICE 4- CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos foram publicados entre 2005 e 2022. A maioria dos estudos identificados foi avaliada em pacientes com suspeita ou confirmação de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP).

As principais características desses estudos estão apresentadas a seguir.

| Estudos incluídos | País | Tipo de estudo | Participantes (n) | Idade (média) | Sexo (H: M) | Padrão-ouro | Método de teste | Critério de inclusão |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ernst 2008 (21) | EUA | Prospectivo, crossover | 66 | 60 | 37:29 | Mediastinoscopia e estadiamento cirúrgico. | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com suspeita de CPCNP, com lesões pulmonares tecnicamente ressecáveis em pacientes aptos para operação, linfonodo mediastinal ≥1 cm na TC e confinados a estações linfonodais 2, 4 ou 7. |
| Herth 2006 (77) | Alemanha | Prospectivo | 100 | 58,9 | 68:32 | Mediastinoscopia, toracotomia aberta ou toracoscopia. | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com evidência tomográfica sugestiva de tumor com origem no pulmão (T1 a T4), sem linfonodos mediastinais aumentados e suspeita ou diagnóstico conhecido de CPCNP. |
| Herth 2008(78) | Alemanha | Prospectivo | 97 | 52,9 | 59:41 | Mediastinoscopia ou toracoscopia. | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com indicação de broncoscopia e suspeita de CPCNP. Apenas pacientes sem evidência de TC de linfonodos mediastinais aumentados, bem como resultados de imagem PET negativos, foram incluídos no presente estudo. |
| Jhun 2012 (79) | Coréia | Retrospectivo | 151 | 65 | 117:34 | Mediastinoscopia ou dissecção dos linfonodos | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com CPCNP patologicamente confirmado e para diagnóstico e estadiamento nodal em pacientes com CPCNP radiologicamente suspeito. |
| Lee 2012 (19) | EUA | Retrospectivo | 73 | 69,2 | 34:39 | Mediastinoscopia cervical ou ressecção cirúrgica (cirurgia torácica videoassistida) ou toracotomia aberta). | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com câncer de pulmão comprovado ou suspeito, necessitando de estadiamento mediastinal antes da ressecção definitiva (estágio IB a IIIA), aqueles com doença em estágio IIIB radiográfico (massa nodal grande e/ou confluente contralateral) ou doença em estágio IV (metástase cerebral) que necessitaram de diagnóstico tecidual. |

Versão preliminar

| Estudos incluídos | País | Tipo de estudo | Participantes (n) | Idade (média) | Sexo (H:M) | Padrão-ouro | Método de teste | Critério de inclusão |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Liberman 2014 (18) | Canadá | Prospectivo, crossover | 166 | 64 | 82:84 | Mediastinoscopia ou ressecção cirúrgica | ECOBRONCOSCOPIA ou ECOENDOSCOPIA | Pacientes com lesão pulmonar <1 cm com linfadenopatia mediastinal e/ou PET-CT positiva no mediastino ou lesão pulmonar ≥1 cm sem linfadenopatia mediastinal ou PET-CT positiva no mediastino |
| Um 2015 (20) | Coréia do sul | Prospectivo, crossover | 127 | 62 | 117:21 | Mediastinoscopia e estadiamento cirúrgico. | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com CPCNP histologicamente comprovado, suspeita de metástase em linfonodo N2 ou N3 na TC ou PET-CT (≥ 1cm, captação de FDG por linfonodos mediastinais ou captação de FDG por linfonodos N1), sujeita um candidato a cirurgia curativa. |
| Yasufuku 2006 (43) | Japão | Prospectivo | 102 | 67,8 | 81:21 | Toracotomia com dissecção completa dos linfonodos mediastinais | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com câncer de pulmão comprovado ou suspeito que foram julgados clinicamente aptos com estágio I, II ou doença clínica IIIa mínima (definida como linfonodo N2 de estação única positivo em ECOBRONCOSCOPIA-TBNA), candidatos a cirurgia torácica curativa. |
| Yasufuku 2011 (22) | Canadá | Prospectivo | 153 | 66,8 | 84:69 | Mediastinoscopia | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com suspeita ou confirmação de CPCNP, e idade >18 anos. |
| Ye 2011 (75) | China | Prospectivo | 101 | 57,4 | 68:33 | Citologia, estadiamento cirúrgico e/ou acompanhamento clínico | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com linfadenopatia mediastinal ou com lesão mediastinal ou hilar suspeita de câncer de pulmão detectada na TC torácica aumentada. |
| Zhang 2012 (76) | Alemanha | Prospectivo, crossover | 26 | 64,5 | 12:14 | Mediastinoscopia e estadiamento cirúrgico. | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com CPCNP histologicamente comprovado ou suspeito, elegibilidade para ressecção pulmonar e idade >18 anos. |
| Rintoul et al. 2005 (69) | Reino Unido | Prospectivo | 20 | 65 | 10:10 | Mediastinoscopia ou Toracotomia | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com câncer de pulmão conhecido ou suspeito encaminhados para avaliação de lesões mediastinais. |

Versão preliminar

| Estudos incluídos | País | Tipo de estudo | Participantes (n) | Idade (média) | Sexo (H:M) | Padrão-ouro | Método de teste | Critério de inclusão |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Wallace et al. 2008 (74) | Estados Unidos | Não reportado | 138 | 69 | 66:72 | Mediastinoscopia ou Toracotomia | ECOBRONCOSCOPIA-FNA | Pacientes com câncer de pulmão conhecido ou suspeito com base em uma anormalidade pulmonar ou mediastinal na TC e sem metástases extratorácicas patologicamente comprovadas. |
| Herth et al. 2010 (62) | Alemanha | Não reportado | 150 | 57,6 | 83:56 | Confirmação cirúrgica (Toracotomia, toracoscopia) | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com gânglios linfáticos aumentados e câncer de pulmão de células não pequenas conhecido ou suspeito e nenhuma evidência de metástases extratorácicas. |
| Hwangbo et al. 2010 (63) | Coréia | Prospectivo | 150 | 64,5 | 113:57 | Confirmação cirúrgica, incluindo Mediastinoscopia | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com CPNPC potencialmente operável confirmado histologicamente ou fortemente suspeito |
| Szlubowski et al. 2010 (70) | Polônia | Prospectivo | 120 | 61,8 | 94:26 | Ressecção cirúrgica | ECOBRONCOSCOPIA | Pacientes com CPNPC com (1) estágio clínico IA—IIB, (2) linfonodos mediastinais de tamanho normal vistos em tomografia computadorizada (TC) e (3) estado geral que permite ressecção pulmonar apropriada |
| Ohnishi et al. 2011 (67) | Japão | Prospectivo | 120 | 69 | 79:41 | Confirmação cirúrgica e Mediastinoscopia | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com câncer de pulmão recém-diagnosticado ou suspeito com base em achados de TC e (2) pacientes cujo estágio clínico de acordo com os subconjuntos TNM (T: tumor primário; N: linfonodos regionais; e M: metástase à distância) foi determinado abaixo de T4, qualquer N e igual a M0 com base nos achados da TC |
| Szlubowski et al. 2015 (71) | Polônia | Prospectivo | 214 | Não reportado | 150:64 | Ressecção cirúrgica | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com câncer de pulmão (i) estágio clínico IA-IIIB, (ii) com linfonodos mediastinais de tamanho normal ou aumentados vistos em TC e (iii) condição geral que permitia ressecção pulmonar apropriada |
| Kang et al. 2014 (64) | Coréia | Prospectivo | 80 | 63 | 63:17 | Confirmação cirúrgica | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com confirmação histológica ou suspeita forte; potencialmente operáveis; ei dade 18–80 anos |
| Oki et al. 2014 (68) | Japão | Prospectivo | 150 | 63 | 103:47 | Ressecção cirúrgica | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes com CPNPC potencialmente operável com comprovação patológica ou suspeita clínica ou radiológica |

Versão preliminar

| Estudos incluídos | País | Tipo de estudo | Participantes (n) | Idade (média) | Sexo (H: M) | Padrão-ouro | Método de teste | Critério de inclusão |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lee et al. 2014 **(66)** | Coréia | Retrospectivo | 44 | 66,0 | 36:8 | Confirmação cirúrgica, incluindo Mediastinoscopia | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes submetidos a avalição do estadiamento e diagnóstico de câncer de pulmão primário, malignidades extrapulmonares, linfoma, linfadenite tuberculosa e sarcoidose. |
| Dooms et al. 2015 **(61)** | Holanda | Prospectivo | 100 | 65 | Não reportado | Ressecção cirúrgica e Mediastinoscopia | ECOBRONCOSCOPIA | Pacientes com CPNPC operável e ressecável (suspeita) e com estadio cN1 após uma varredura com PET/CT |
| Vial et al. 2018 **(73)** | Estados Unidos | Prospectivo | 75 | 66,3 | 37:38 | Confirmação cirúrgica | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | (i) ≥18 anos, (ii) ECOG de 0–2, (iii) CPNPC comprovado ou suspeito, (iv) avaliação radiográfica e (v) considerado ressecável cirurgicamente após o estadiamento clínico inicial |
| Crombag et al. 2019 **(65)** | Holanda | Prospectivo | 229 | 67 | 148:81 | Confirmação cirúrgica, incluindo Mediastinoscopia | ECOBRONCOSCOPIA | Pacientes consecutivos que suspeitavam de CPNPC ressecável e que eram clinicamente operáveis |
| Tutar et al. 2018 **(72)** | Turquia | Prospectivo | 20 | Não reportado | Não reportado | Mediastinoscopia e Toracotomia | ECOBRONCOSCOPIA-TBNA | Pacientes tinham um diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente operável antes dos procedimentos endossonográficos. |
| Figueiredo et al. (2020) **(23)** | Não se aplica | Revisão sistemática | 532 | Não se aplica | Não se aplica | Cirurgia de ressecção do tumor | ECOBRONCOSCOPIA | Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente operável em avaliação do estadiamento linfonodal mediastinal |
| Sehgal et al. (2016) **(24)** | Não se aplica | Revisão sistemática | 960 | Não se aplica | Não se aplica | Dissecção cirúrgica ou mediastinoscopia | ECOBRONCOSCOPIA ou ECOENDOSCOPIA | Pacientes com câncer de pulmão submetidos a estadiamento mediastinal |
| Liu, 2022 **(14)** | Não se aplica | Revisão sistemática | 2.961 | Não se aplica | Não se aplica | Mediastinoscopia, dissecção cirúrgica do linfonodo, ou acompanhamento radiológico | ECOBRONCOSCOPIA, ECOENDOSCOPIA e ECOBRONCOSCOPIA+E | Pacientes com CPCNP em avaliação para o estadiamento tumoral do mediastino |

Versão preliminar

| Estudos incluídos | País | Tipo de estudo | Participantes (n) | Idade (média) | Sexo (H: M) | Padrão-ouro | Método de teste | Critério de inclusão |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | COENDOSCOPIA | |
| Korevaar et al. 2016 **(16)** | Não se aplica | Revisão sistemática | 2.395 | Não se aplica | Não se aplica | Mediastinoscopia, dissecção cirúrgica do linfonodo, ou acompanhamento radiológico | ECOBRONCOSCOPIA, ECOENDOSCOPIA e ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA | Pacientes câncer de pulmão potencialmente ressecável conhecido ou suspeito, e que utilizaram as tecnologias para estadiamento tumoral do mediastino |
| Labarca et al. (2016) **(17)** | Não se aplica | Revisão sistemática | 1.515 | Não se aplica | Não se aplica | Métodos cirúrgicos ou acompanhamento clínico | ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA | Pacientes com câncer de pulmão confirmado submetidos a estadiamento mediastinal |
| Zhang et al. (2013) **(15)** | Não se aplica | Revisão sistemática | 822 | Não se aplica | Não se aplica | Métodos cirúrgicos | ECOBRONCOSCOPIA+ECOENDOSCOPIA | Pacientes com câncer de pulmão submetidos a estadiamento mediastinal |

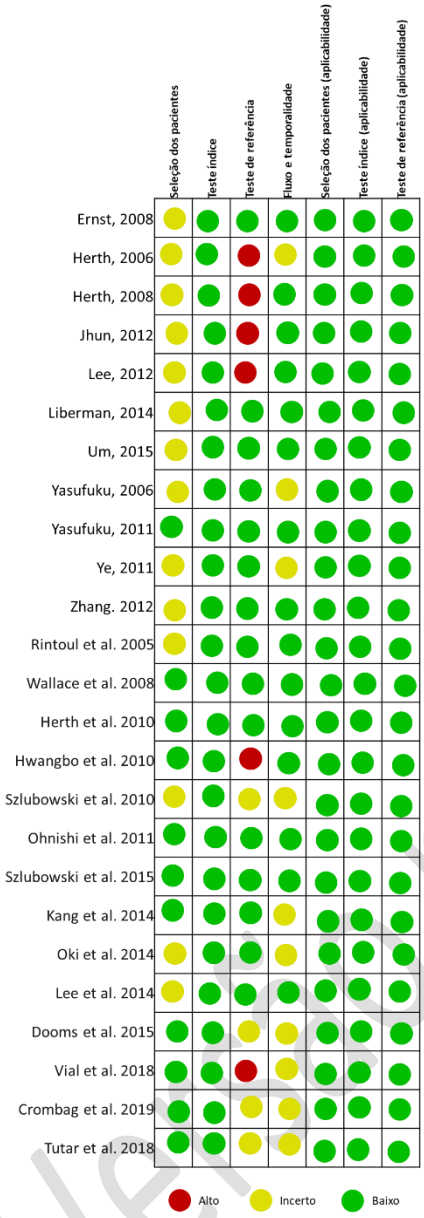
**Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado; CPNPC: Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas; TBNA: *Transbronchial Needle Aspiration* (punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico); FNA: *Fine Needle Aspiration* (aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico); TC: tomografia computadorizada; PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons do inglês *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*.

Versão preliminar

## APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos foram avaliados por meio de análise qualitativa de acordo com os critérios QUADAS-2. Os principais domínios que influenciaram no risco de viés foram: a seleção dos pacientes (ausência de informação); o padrão de referência considerado (alguns estudos utilizaram vários testes como padrão de referência e não relatam o quantitativo e o tipo de teste realizado nos resultados) e o fluxo e tempo descritos (ausência ou informações incompletas sobre os pacientes que não receberam o(s) teste(s) índice e/ou padrão de referência ou que foram excluídos da análise). Não houve nenhuma preocupação com relação à aplicabilidade dos testes, todos os estudos responderam com baixo risco de viés para os domínios relacionados à aplicabilidade.

Versão preliminar




A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi conduzida, utilizando a ferramenta *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS) **(55)**. A maioria das revisões foi classificada como "algumas preocupações" quanto ao risco de viés. Entre os principais motivos estão a ausência de informações sobre a pré definição de objetivos e critérios (Sehgal, 2016; Liu, 2022; Korevaar, 2016; Zhang, 2013), e não realização de análise do impacto do risco de viés e heterogeneidade nos resultados dos estudos (Figueiredo, 2020; Sehgal, 2016, Labarca, 2016).

Versão preliminar

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

| REVISÃO | 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 |
|---|---|---|---|---|---|
| Figueiredo et al. (2020) | BR | BR | BR | AP | AP |
| Sehgal et al. (2016) | AP | BR | AP | AP | AR |
| Liu (2022) | AP | BR | BR | BR | AP |
| Korevaar et al. 2016 | AP | BR | BR | BR | AP |
| Labarca et al. (2016) | BR | BR | BR | AP | AP |
| Zhang et al. (2013) | AP | BR | BR | BR | AP |

Nota: AR, alto risco de viés; AP, algumas preocupações; BR, baixo risco de viés.

Versão preliminar

## APÊNDICE 6 – RESULTADOS ADICIONAIS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA

Síntese dos resultados dos desfechos avaliados: estudos em que se avaliou o uso de ECOBRONCOSCOPIA

Em todos os estudos se reportaram os dados suficientes (verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos) para o cálculo dos desfechos de interesse. Os parâmetros VPP, VPN, sensibilidade, e especificidade extraídos dos estudos individuais são apresentados abaixo.

| Autor, ano | Sensibilidade | Especificidade | Valor preditivo positivo | Valor preditivo negativo | Razão de verossimilhança positiva |
|---|---|---|---|---|---|
| **Rintoul et al. 2005** (69) | 0,85 | 1,00 | 1,00 | 0,71 | Infinito |
| **Wallace et al. 2008** (74) | 0,69 | 1,00 | 1,00 | 0,88 | Infinito |
| **Herth et al. 2010** (62) | 0,92 | 1,00 | 1,00 | 0,92 | Infinito |
| **Hwangbo et al. 2010** (63) | 0,84 | 1,00 | 1,00 | 0,93 | Infinito |
| **Szlubowski et al. 2010** (70) | 0,46 | 0,99 | 0,93 | 0,87 | 46,43 |
| **Ohnishi et al. 2011** (67) | 0,64 | 1,00 | 1,00 | 0,84 | Infinito |
| **Liberman et al. 2014** (18) | 0,72 | 1,00 | 1,00 | 0,88 | Infinito |
| **Szlubowski et al. 2015** (71) | 0,85 | 0,93 | 0,95 | 0,83 | 13,11 |
| **Kang et al. 2014** (64) | 0,85 | 0,89 | 0,85 | 0,89 | 7,68 |
| **Oki et al. 2014** (68) | 0,52 | 1,00 | 1,00 | 0,88 | Infinito |
| **Jhun et al. 2012** (79) | 0,92 | 0,99 | 0,99 | 0,84 | 65,05 |
| **Lee et al. 2014** (66) | 0,79 | 1,00 | 1,00 | 0,57 | Infinito |
| **Dooms et al. 2015** (61) | 0,38 | 0,83 | 0,41 | 0,81 | 2,19 |
| **Um et al. 2015** (20) | 0,88 | 1,00 | 1,00 | 0,85 | Infinito |
| **Vial et al. 2018** (73) | 0,56 | 0,76 | 0,24 | 0,93 | 2,29 |
| **Crombag et al. 2019** (65) | 0,77 | 1,00 | 1,00 | 0,84 | Infinito |
| **Tutar et al. 2018** (72) | 0,82 | 1,00 | 1,00 | 0,82 | Infinito |
| **Ernst 2008** (21) | 0,87 | 1,00 | 1,00 | 0,78 | Infinito |

Versão Preliminar

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Herth 2006** (77) | 0,90 | 1,00 | 1,00 | 0,98 | Infinito |
| **Herth 2008** (78) | 0,89 | 1,00 | 1,00 | 0,99 | Infinito |
| **Lee 2012** (19) | 0,95 | 1,00 | 1,00 | 0,94 | Infinito |
| **Yasufuku 2006** (43) | 0,92 | 1,00 | 1,00 | 0,97 | Infinito |
| **Yasufuku 2011** (22) | 0,81 | 1,00 | 1,00 | 0,88 | Infinito |
| **Ye 2011** (75) | 0,95 | 1,00 | 1,00 | 0,97 | Infinito |
| **Zhang 2012** (76) | 0,75 | 1,00 | 1,00 | 0,67 | Infinito |

Adicionalmente, outras revisões sistemáticas foram selecionadas. A revisão de Figueiredo *et al.*, 2020 (23) teve por objetivo comparar a eficácia da ecobroncoscopia-TBNA e da mediastinoscopia no estadiamento linfonodal mediastinal do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente operável. Cinco artigos foram selecionados (532 pacientes). O padrão ouro foi o resultado da cirurgia de ressecção do tumor. As sensibilidades sumárias da ecobroncoscopia e mediastinoscopia foram de respectivamente 0,81 (IC 95% 0,75-0,86; $I^2$= 46%) e 0,75 (IC 95% 0,69-0,81; $I^2$= 84%). A especificidade de ambas foi de 1,00 (IC 95% 0,99-1,00; $I^2$= 0%). As razões de verossimilhança positivas para a ecobroncoscopia e mediastinoscopia foram de respectivamente 101,0 (25-397) e 95,7 (23-382). As razões de verossimilhança negativas foram de respectivamente 0,21 (0,16-0,28) e 0,23 (0,11-0,47).

Sehgal *et al.*, 2016 (24) realizaram uma revisão sistemática para comparar o uso de da ecobroncoscopia ou ecoendoscopia versus mediastinoscopia no estadiamento tumoral do mediastino. O método referência considerado foi o diagnóstico final por meio de exame histológico (dissecção cirúrgica ou mediastinoscopia). Nove estudos foram incluídos (960 pacientes). A diferença de risco da sensibilidade acumula na comparação entre ecobroncoscopia ou ecoendoscopia versus mediastinoscopia foi de 0,11 (IC95% -0,07 a 0,29), considerando apenas estudos observacionais, e de 0,11 (IC95% -0,03 a 0,25), considerando apenas ensaios clínicos randomizados.

Korevaar *et al.*, 2016 (16) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a utilidade diagnóstica da combinação entre ecobroncoscopia e ecoendoscopia. Sete estudos apresentaram resultados individualizados para ecobroncoscopia ou ecoendoscopia. A sensibilidade e valor preditivo negativo para a ecobroncoscopia foram, respectivamente, de 0,72 (IC95% 0,58-0,82) e 0,88 (IC95% 0,85-0,90).

Versão preliminar

Síntese dos resultados dos desfechos avaliados: estudos em que se avaliou o uso de ecobroncoscopia em associação à ecoendoscopia

Os autores identificaram que a ecobroncoscopia e ecoendoscopia apresentaram desempenhos semelhantes, mas que a acurácia diagnóstica foi aprimorada quando ambas tecnologias foram combinadas.

Korevaar *et al.*, 2016 **(16)** realizaram uma revisão sistemática para avaliar a utilidade diagnóstica da combinação entre ecobroncoscopia e ecoendoscopia. Foram selecionados estudos em que se avaliaram pacientes com câncer de pulmão potencialmente ressecável conhecido ou suspeito, e nos quais foram utilizadas as tecnologias para estadiamento tumoral do mediastino (ambos exames foram feitos em todos os pacientes elegíveis, mas a análise de linfonodos com o segundo teste só foi realizada caso os investigadores conseguissem alcançar/visualizar os linfonodos inacessíveis/difíceis de alcançar com o primeiro teste). O teste referência poderia ser composto por confirmação por mediastinoscopia, dissecção cirúrgica do linfonodo, ou acompanhamento radiológico. Treze estudos foram incluídos (2.395 pacientes).

A sensibilidade sumária das técnicas combinadas foi de 0,86 (IC 95% 0,81-0,90; $I^2$=62%). O valor preditivo negativo foi de 0,92 (IC 95% 0,89-0,93; $I^2$=39%). A adição de ecoendoscopia para quem havia feito ecobroncoscopia primeiramente aumentou a sensibilidade em 0,12 (IC 95% 0,08-0,18). A adição de ecobroncoscopia para quem havia feito ecoendoscopia primeiramente aumentou a sensibilidade em 0,22 (IC 95% 0,16-0,29).

Os autores indicaram que o uso combinado de ecobroncoscopia e ecoendoscopia melhorou a sensibilidade na detecção de metástases nodais mediastinais, reduzindo a necessidade de procedimentos cirúrgicos de estadiamento.

Labarca *et al.* (2016) **(17)** conduziram uma revisão sistemática sobre o desempenho diagnóstico de ecobroncoscopia + ecoendoscopia em pacientes com câncer de pulmão confirmado e submetidos à estadiamento mediastinal. O teste referência foi composto por métodos cirúrgicos ou acompanhamento clínico). Doze estudos primários foram selecionados (1.515 pacientes). A sensibilidade sumária das técnicas combinadas foi de 0,87 (IC 95% 0,80-0,89;

Versão preliminar

$I^2$=22%) e a especificidade de 0,99 (0,99-1,00; $I^2$=6%). A razão de verossimilhança positiva foi de 60,6 (IC 95% 25-145).

Os autores concluíram que ecobroncoscopia + ecoendoscopia é um procedimento altamente preciso e seguro, e que o procedimento combinado deve ser considerado em pacientes selecionados com linfadenopatia observada em estações que não são tradicionalmente acessíveis com ecobroncoscopia convencional.

Zhang *et al.* (2013) **(15)** realizaram uma revisão sistemática para avaliar a precisão das técnicas combinadas de ecobroncoscopia e ecoendoscopia e esclarecer seu papel no estadiamento linfonodal mediastinal do câncer de pulmão. O teste de referência foi procedimento cirúrgico. Oito estudos foram incluídos (822 pacientes). A sensibilidade acumulada de ecobroncoscopia + ecoendoscopia foi de 0,86 (0,82-0,90; $I^2$=75%). A especificidade acumulada de ecobroncoscopia + ecoendoscopia foi de 1,00 (0,99-1,00; $I^2$=0%). A razão de verossimilhança positiva e negativa foi de 51,7 (IC95% 22-118) e 0,15 (0,09-0,25). Os autores indicaram que uso das técnicas combinadas é mais sensível do que ecobroncoscopia ou ecoendoscopia isoladamente.

Versão preliminar

MINISTÉRIO DA
**SAÚDE**

**GOVERNO FEDERAL**

UNIÃO E RECONSTRUÇÃO