



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Uso da tomografia por emissão
de pósitrons associada à
tomografia computadorizada
(PET-CT) para o diagnóstico
do tumor primário oculto no
carcinoma epidermoide de
cabeça e pescoço**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	5
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	5
Pergunta -----	5
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	6
Avaliação da qualidade das evidências -----	6
Evidências -----	7
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	8
Referências -----	9
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	11
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	11
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	11

Resumo Executivo

Tecnologia

A tomografia por emissão de pósitrons é uma técnica que utiliza traçadores radioativos e o princípio da detecção coincidente para mensurar processos bioquímicos dentro dos tecidos, e quando associada à tomografia computadorizada (PET-CT) possibilita um registro anatômico do corpo humano e avalia alterações metabólicas do organismo.

Indicação

Carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço de tumor primário oculto. Refere-se aos linfonodos cervicais com presença de células epidermoides tumorais sem evidência de câncer primário após estudos diagnósticos.

Pergunta

A PET-CT é acurada no diagnóstico do tumor primário em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço e tumor primário oculto?

Métodos

Buscas nas bases de dados eletrônicas Pubmed e NICE Evidence Search. Os critérios de inclusão para esta revisão rápida são revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, estudos primários comparativos avaliando a acurácia diagnóstica da PET-CT na detecção de tumor primário em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço e tumor primário desconhecido.

Resultados

Foram identificadas 71 referências e uma revisão sistemática com metanálise foi selecionada para compor esta revisão rápida. A metanálise demonstrou sensibilidade de 97% (IC95% 63-99), especificidade de 68% (IC95% 49-83), *odds ratio* diagnóstica de 60 (IC95% 3,2-1137), razão de verossimilhança (RV) positiva de 3,1 (IC95% 1,7-5,4), RV negativa de 0,05 (IC95% 0,003-0,76) e acurácia (área sob a curva ROC) de 0,83% (IC95% 0,80-0,86).

Conclusão

De acordo com a evidência identificada, a PET-CT tem alta sensibilidade e baixa especificidade na detecção de tumor primário oculto em pacientes com metástases cervicais. Por outro lado, a RV sugere que a PET-CT pode ser utilizada para excluir a presença de doença quando o resultado do teste for negativo. São necessários estudos prospectivos e metodologicamente adequados para determinar a acurácia diagnóstica da PET-CT na detecção de tumor primário oculto em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

Mais de 630.000 casos novos e cerca de 350.000 óbitos por câncer de cabeça e pescoço são estimados por ano na população mundial. As taxas de incidência padronizadas são 15,3 por 100.000 homens e 4,5 por 100.000 mulheres.¹ No Brasil, a sobrevivência de cinco anos após o diagnóstico de câncer de boca e orofaringe é inferior a 50%.²

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço de tumor primário oculto é definido como linfonodos cervicais com presença de células epidermóides tumorais sem evidência de câncer primário após estudos diagnósticos. Esse grupo de carcinomas corresponde a 1-4% de todos os cânceres de cabeça e pescoço.³

A implementação de exames de diagnóstico por imagem, entre eles a tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada sob a forma de fusão de imagens (PET-CT), tem sugerido impacto positivo nos resultados de tratamento por oferecer, provavelmente, melhor definição do estadiamento inicial, pesquisa de doença metastática, detecção de lesões primárias em casos de tumor primário oculto, avaliação de resposta ao tratamento e pesquisa de recorrência precoce da doença e de segundo tumor primário.^{4,5}

A PET (do inglês *Positron Emission Tomography*) é uma técnica que utiliza traçadores radioativos e o princípio da detecção coincidente para mensurar processos bioquímicos dentro dos tecidos, e quando associada à tomografia computadorizada (PET-CT) possibilita um registro anatômico do corpo humano e avalia alterações metabólicas do organismo. O 18-fluordesoxiglicose (18FDG), o radiofármaco mais empregado na realização desse exame, é um análogo de glicose que é transportado através da membrana celular e fosforilado pelas vias glicolíticas normais e as imagens originadas na PET-CT destacam os tumores primários e metástases, que apresentam atividade glicolítica mais elevada que a dos tecidos normais.⁶ Imagens utilizando 18FDG têm-se tornado padrão para muitas doenças malignas, principalmente por sua alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo.¹

A PET-CT está registrada como produto para a saúde na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e atualmente há oito produtos registrados, de cinco empresas diferentes (Tabela 1):⁷

Tabela 1. Registros da PET-CT na Anvisa

Empresas	Registros	Modelos
Bio Imagem	80059520019	NeuSight PET-CT 16 e 64
GE Healthcare do Brasil	80071260109	Discovery PET-CT 600, 690, 690 Elite e 690
	80071260130	Optima PET-CT 560
	80071260295	Discovery PET-CT 610 e 710
Philips Medical Systems Ltda.	10216710232	Sistema de Imagem PET-CT TruFlight Select
	10216710267	Sistema de Imagem PET-CT Ingenuity TF
Siemens Healthcare Diagnósticos Ltda.	10345162055	Biograph Horizon - 3R e 4R; Biograph mCT Flow 20-3R, 20-4R, 40-3R, 40-4R, 64-3R e 64-4R; Biograph mCT Flow Edge-3R e 4R
		Biograph mCT-S (20)-3R, (20)-4R, (40)-3R, (40)-4R, (64)-3R e (64)-4R
		Biograph mCT-X-3R e 4R
Toshiba Medical do Brasil Ltda.	10295030091	Celesteion PCA-9000



Estágio de incorporação ao SUS

O PET-CT se encontra atualmente incorporado para as seguintes indicações, após ter sido avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec:

- Linfoma de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin;
- Estadiamento do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável;
- Detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O uso da PET-CT no câncer da cabeça e pescoço foi analisado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, com deliberação negativa, e não está indicado no diagnóstico ou estadiamento do câncer pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço regulamentadas por meio da Portaria SAS/MS nº 516, de 17 de junho de 2015.⁸

Pergunta

A tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT) é acurada no diagnóstico do tumor primário em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço e tumor primário oculto?

P: Pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço e tumor primário oculto.

I: Tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada.

C: Estratégias de diagnóstico de tumor primário oculto disponíveis pelo SUS.

O: Acurácia diagnóstica na detecção do tumor primário oculto.

S: Revisões sistemáticas ou estudos de acurácia diagnóstica.

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram incluídas revisões sistemáticas ou, na ausência destas, estudos primários comparativos avaliando a acurácia diagnóstica da PET-CT na detecção de tumor primário em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço e tumor primário oculto.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search em 29 de maio de 2018. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir dos elementos da questão de pesquisa no formato “PICOS” usando os termos *Mesh* no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 2).

Tabela 2. Estratégias de busca para cada base de dados

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed*	((“positron emission tomography computed tomography” [Mesh] OR (“positron emission tomography”[tiab] AND “computed tomography”[tiab]) OR “PET/CT”[tiab] OR “PET-CT” [tiab]) AND (“Head and Neck Neoplasms”[Mesh] OR “cervical nodal metastases” OR “Cervical lymph node metastases”) AND (“Neoplasms, Unknown Primary”[Mesh]) AND (“Diagnosis”[Mesh] OR “Diagnostic Imaging”[Mesh]) OR (meta analysis[Publication Type] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab]AND review[tiab])))	70
NICE Evidence**	(“positron emission tomography computed tomography” OR “PET/CT” OR “PET-CT”) AND (“Head and Neck Neoplasms” OR “Head and Neck Cancer”) AND (“Unknown Primary” OR “occult primary”)	1

*filtro para publicações nos idiomas inglês, português e espanhol

** filtro para revisão sistemática e avaliação de tecnologias em saúde

Seleção das evidências

As estratégias de busca na literatura recuperaram 71 registros. Não houve registros duplicados e foi realizada a leitura dos títulos e resumos das publicações identificadas. Foram selecionados 17 estudos para leitura do texto completo.

Foram excluídos três estudos que apresentaram medidas de acurácia para o teste em questão (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo);^{3,9,10} um estudo avaliando apenas PET scan;¹¹ e uma revisão narrativa.¹² Foram identificados 11 estudos primários respondendo a questão de pesquisa de interesse,^{6,13-22} porém foram excluídos em detrimento de uma revisão sistemática com metanálise, a qual foi selecionada para compor esta revisão rápida.²³

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica da revisão sistemática incluída foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR).²⁴



Evidências

As características da revisão sistemática e o sumário da evidência selecionada estão apresentados na Tabela 3. A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática encontra-se na Tabela 4.

Tabela 3. Características da revisão sistemática e sumário de evidência

Estudo	Objetivo e população	Métodos	Resultados	Limitações
Zhu, 2013 ²³	Avaliar PET-CT na detecção de tumor primário oculto em pacientes com metástases cervicais e tumor primário oculto.	Revisão sistemática com metanálise de 7 estudos (n=246) de acurácia diagnóstica. Os testes de referência foram: análise histopatológica e/ou seguimento com outro teste de imagem. Busca sistemática no MEDLINE e EMBASE até maio de 2012. Qualidade metodológica dos estudos primários avaliada pelo QUADAS <i>checklist</i> . Foi utilizado modelo de regressão bivariado para obtenção das estimativas sumárias diagnósticas.	Taxa de detecção de tumor primário: 0,44 (IC95% 0,31-0,58) Sensibilidade: 0,97 (IC95% 0,63-0,99) Especificidade: 0,68 (IC95% 0,49-0,83) OR diagnóstica: 60 (IC95% 3,2-1137) RV positiva: 3,1 (IC95% 1,7-5,4) RV negativa: 0,05 (IC95% 0,003-0,76) Acurácia (AUC ROC): 0,83 (IC95% 0,80-0,86)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Novos estudos elegíveis podem ter sido publicados desde a realização da busca na literatura. 2) 5/7 estudos incluídos foram retrospectivos. 3) Nenhum dos estudos incluídos relatou que todos os pacientes receberam o mesmo teste de referência independentemente do resultado do PET-CT. 4) Nenhum dos estudos incluídos relatou se os resultados dos testes foram cegos para os avaliadores. 5) Não foram apresentados quais exames de imagens foram utilizados como teste de referência.

PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada; IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: razão de chances (*Odds Ratio*); RV: razão de verossimilhança; AUC ROC: área sob a curva de Característica de Operação do Receptor (*Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*).

Tabela 4. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluída

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Zhu, 2013 ²³	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	9/11

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relatados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados (revisão e estudos primários)?

Síntese dos resultados

A metanálise demonstrou uma alta sensibilidade (97%; IC95% 63-99) para detecção de tumor primário oculto em pacientes com presença de tumor. A especificidade do teste, ou seja, a probabilidade de ser negativo na ausência de tumor, foi baixa (68%; IC95% 49-83).

A *odds ratio* (OR) diagnóstica é um indicador de acurácia do teste que combina na mesma medida os dados de sensibilidade e especificidade, podendo variar entre 0 e infinito, onde números maiores indicam maior acurácia. Na metanálise, a OR diagnóstica foi de 60 (IC95% 3,2-1137). No entanto, a descrição da acurácia em termos de OR tem pouca relevância clínica.²⁵

As razões de verossimilhança (RV) são medidas úteis no processo de tomada de decisão, pois auxiliam na confirmação ou afastamento de uma hipótese diagnóstica definida por uma probabilidade pré-teste definida intuitivamente (com base na história clínica, sinais, sintomas e exames iniciais).²⁵ Razões de verossimilhança próximas de 1 indica que o teste não é capaz de mudar a probabilidade pós-teste da doença.²⁵ As RV >10 são consideradas evidência para confirmação da doença enquanto RV <0,1 descartam a presença de doença.²⁶ A RV positiva calculada na metanálise foi de 3,1 (IC95% 1,7-5,4). Por outro lado, a RV negativa foi de 0,05 (IC95% 0,003-0,76), sugerindo que um resultado negativo na PET-CT pode ser utilizado para excluir a presença de doença.

A área sob a curva de Característica de Operação do Receptor (*Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*), que reflete a acurácia global do teste, foi de 83% (IC95% 80-86).

Conclusão

Esta revisão rápida sugere que a tecnologia PET-CT tem alta sensibilidade e baixa especificidade na detecção de tumor primário oculto em pacientes com metástases cervicais. Contudo, a RV sugere que a PET-CT pode ser utilizada para excluir a presença de doença quando o resultado do teste for negativo. Devido às limitações da revisão, são necessários estudos prospectivos e metodologicamente adequados para determinar a acurácia diagnóstica da PET-CT na detecção de tumor primário em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço e tumor primário oculto.

Referências

1. Curioni OA, Souza RP de, Amar A, et al. Valor da PET/CT na abordagem do câncer de cabeça e pescoço. *Radiol Bras* [Internet] 2012;45(6):315–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842012000600006&lng=pt&tlng=pt
2. Carvalho AL, Ikeda MK, Magrin J, Kowalski LP. Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. *Oral Oncol* 2004;40(1):71–6.
3. Dale E, Moan JM, Osnes TA, Bogsrud T V. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown origin: the diagnostic value of FDG PET/CT and clinical outcome. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2017;274(2):1015–9.
4. Chedid HM, Amar A, Souza RP De, Dedivitis RA, Neoplasias D, Residual N. Análise do PET-CT no estadiamento do câncer epidermoide de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2013;42(3):153–6.
5. Zanation AM, Sutton DK, Couch ME, Weissler MC, Shockley WW, Shores CG. Use, accuracy, and implications for patient management of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission/computerized tomography for head and neck tumors. *Laryngoscope* 2005;115(7):1186–90.
6. Roh JL, Kim JS, Lee JH, et al. Utility of combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral Oncol* [Internet] 2009;45(3):218–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.010>
7. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA Consultas Produtos para Saúde [Internet]. 2018 [cited 2018 May 22]; Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeProduto=PET-CT>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. [Internet]. 2015 [cited 2018 May 28]; Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CancerCabeçaPescoço_2015.pdf
9. Due AK, Vogelius IR, Aznar MC, et al. Methods for estimating the site of origin of locoregional recurrence in head and neck squamous cell carcinoma. *Strahlentherapie und Onkol* 2012;188(8):671–6.
10. Wartski M, Le Stanc E, Gontier E, et al. In search of an unknown primary tumour presenting with cervical metastases: performance of hybrid FDG-PET-CT. *Nucl Med Commun* 2007;28(5):365–71.
11. Yabuki K, Tsukuda M, Horiuchi C, Taguchi T, Nishimura G. Role of 18F-FDG PET in detecting primary site in the patient with primary unknown carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2010;267(11):1785–92.
12. Johansen J, Petersen H, Godballe C, Loft A, Grau C. FDG-PET/CT for detection of the unknown primary head and neck tumor. *Q J Nucl Med Mol imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med [and] Int Assoc Radiopharmacol (IAR), [and] Sect Soc Radiopharm* [Internet] 2011;55(5):500–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019707>
13. Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract* 2005;14(3):155–60.
14. Waltonen J, Ozer E, Hall N, Schuller D, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet] 2009;135(10):1024–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00125480-201505000-00001>



15. Zhao K, Luo X-M, Zhou S-H, et al. 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/ Computed Tomography as an Effective Diagnostic Workup in Cervical Metastasis of Carcinoma from an Unknown Primary Tumor. *Cancer Biother Radiopharm* [Internet] 2012;27(10):685–93. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/cbr.2011.1134>
16. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009;119(12):2348–54.
17. Keller F, Psychogios G, Linke R, et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. *Head Neck* 2011;33(11):1569–75.
18. Mani N, George MM, Nash L, Anwar B, Homer JJ. Role of 18-Fludeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography and subsequent panendoscopy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope* [Internet] 2016;126(6):1354–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.25783>
19. Mohindra S, Bhattacharya A, Goshal S, Gupta B. Incremental (?) role of positron emission tomography / computed tomography in clinically unknown primary patients with neck metastasis. 2014;142–5.
20. Cheol Park G, Roh JL, Cho KJ, et al. 18F-FDG PET/CT vs. human papillomavirus, p16 and Epstein–Barr virus detection in cervical metastatic lymph nodes for identifying primary tumors. *Int J Cancer* 2017;140(6):1405–12.
21. Prowse SJB, Shaw R, Ganeshan D, et al. The added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography in patients with neck lymph node metastases from an unknown primary malignancy. *J Laryngol Otol* [Internet] 2013;127(8):780–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L369727104%5Cn>
<http://dx.doi.org/10.1017/S002221511300162X%5Cn>
<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00222151&id=doi:10.1017%2FS002221511300162X&atitle=The+added+value+of+18>
22. Rudmik L, Lau H, Matthews T, et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck* 2011;33(7):935–40.
23. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: A meta-analysis. *Surg Oncol* [Internet] 2013;22(3):190–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2013.06.002>
24. Shea B, Grimshaw J, Wells G, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
25. Brasil. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica [Internet]. 2014. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_estudos_acuracia_diagnostica.pdf
26. Furukawa T, Strauss S, Bucher H, Guyatt G. Diagnostic tests. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D, editors. *User’s guide to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. AMA; 2008. p. 419–38.



■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Erica Aranha Suzumura

Pesquisadora em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), Mestre em Ciências com ênfase em Epidemiologia

E-mail: esuzumura@yahoo.com.br

Telefone: (11) 99962-0025

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)