



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

DANIELE DE ALMEIDA CARDOSO MARQUES

CUSTO-EFETIVIDADE DO PET-CT PARA DETECÇÃO DE METÁSTASES EM
PORTADORES DE CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CAVIDADE ORAL

RIO DE JANEIRO

2024

DANIELE DE ALMEIDA CARDOSO MARQUES

CUSTO-EFETIVIDADE DO PET-CT PARA DETECÇÃO DE METÁSTASES EM
PORTADORES DE CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CAVIDADE ORAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Orientadora: Luciene Fontes Schluckebier Bonan

Coorientadora: Kátia Marie Simões e Senna

RIO DE JANEIRO

2024

M396c Marques, Daniele de Almeida Cardoso.

Custo-efetividade do PET-SCAN para detecção de metástases em portadores de carcinoma espinocelular de cavidade oral / Daniele de Almeida Cardoso Marques – Rio de Janeiro, 2024.

76 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde. Instituto Nacional de Cardiologia – INC)

1. Análise de custo-efetividade. 2. Carcinoma Espinocelular Oral. 3. Metástase Neoplásica I. Título.

DANIELE DE ALMEIDA CARDOSO MARQUES

CUSTO-EFETIVIDADE DO PET-CT PARA DETECÇÃO DE METÁSTASES EM PORTADORES DE CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CAVIDADE ORAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Aprovada em:

Banca Examinadora:

Prof.^a. Dr.^a Luciene Fontes Schluckebier Bonan
Orientadora
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr.^a. Kátia Marie Simões e Senna
Co-orientadora
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Arn Migowski Rocha dos Santos
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmermann
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Pedro De Marchi
Membro externo
Universidade do estado do Rio de Janeiro

Prof.^a. Dr.^a. Márcia Gisele Santos da Costa (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a. Dr.^a. Nayara Castelano Brito
Membro externo (suplente)
Ministério da Saúde

Dedico este trabalho aos meus avós por todo apoio e orações e a todos que de alguma forma me auxiliaram em sua concretização.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Deus, pelo sopro da vida, por sua misericórdia e amor.

Aos meus queridos pais, Joel e Silmara, agradeço pela vida, pelo amor e pela compreensão mesmo nos momentos mais desafiadores.

Ao meu amado esposo, Bruno, agradeço por compreender as minhas ausências durante o desenvolvimento deste trabalho e por todo amor, carinho e cumplicidade despendidos a mim durante todos estes anos.

Aos meus irmãos, Junior e Carina, agradeço por compartilharem comigo todas as experiências de nossas vidas, pelas risadas e por todos os momentos vividos juntos.

Aos meus sobrinhos, Pedro Henrique, Lucas, Isabelly e Leonardo, manifesto a minha gratidão por trazerem paz, alegria e luz para a minha vida.

À minha orientadora e Diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Dra. Luciene Fontes Schluckebier Bonan, expresso minha profunda gratidão pela confiança em mim depositada, pela orientação e apoio durante a busca por novos conhecimentos e pelo compartilhamento do seu vasto saber durante este período de significativa aprendizagem.

À minha orientadora adjunta, Kátia Marie Simões e Senna, agradeço pelo conhecimento compartilhado.

À minha Coordenadora-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Priscila Gebrim Louly, manifesto minha gratidão por todo auxílio prestado.

À minha Coordenadora-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde adjunta, Luciana Costa Xavier agradeço pela vivência cotidiana enriquecedora.

A minha querida companheira de mestrado, trabalho e cotidiano, Joana Ferreira da Silva, por cada palavra amiga, suporte e orações durante minha vida acadêmica.

Aos meus colegas do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, que me auxiliaram no desenvolvimento deste trabalho e compartilharam os seus conhecimentos durante este período, gostaria de expressar meu reconhecimento especial à Thamara Tito.

A todos meus colegas e funcionários do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) pelas trocas de experiência e conhecimentos durante este período.

Aos membros da banca avaliadora pelas sugestões e contribuições prestadas ao nosso trabalho.

RESUMO

Introdução: O carcinoma espinocelular (CEC) oral constitui um grave problema de saúde pública, tendo em vista a sua manifestação inicial silenciosa e a barreira econômica que limitam o acesso à assistência, dificultando o diagnóstico precoce e contribuindo para as altas taxas de metástase e recidiva. O diagnóstico é confirmado por biópsia, seguido pelo estadiamento. Técnicas de imagem como TC de pescoço + TC de tórax, RM de pescoço + TC de tórax e PET-CT são usadas para detectar metástases.

Objetivos: Realizar uma avaliação econômica do uso PET-CT na detecção de metástases cervicais e sistêmicas provenientes de CEC oral, em comparação com as condutas clínicas TC de pescoço + TC de tórax e RM de pescoço + TC de tórax.

Método: Foi realizada uma análise de custo-efetividade com um modelo de árvore de decisão, considerando o horizonte temporal de um ano, sem desconto. Para o modelo, os custos diretos foram estimados e o desfecho foi o diagnóstico correto de pacientes com CEC oral.

Resultados: O PET-CT mostrou custo incremental de R\$ 1.994, efetividade incremental de 0,17 e Razão de Custo-Efetividade Incremental de R\$ 11.672,83 para cada diagnóstico correto, se apresentado como uma estratégia não dominada. A conduta médica RM de pescoço + TC de tórax apresentou uma RCEI de R\$ - 10.834,20 para cada diagnóstico correto, se caracterizando como uma estratégia dominada.

Conclusões: O PET-CT para detecção de metástases cervicais e à distância originária de CEC oral é mais efetivo e possui maior custo agregado do que as condutas clínicas TC de pescoço + TC de tórax e RM de pescoço + TC de tórax.

Palavras-chave: Análise de Custo-Efetividade, Carcinoma Espinocelular Oral, Metástase Neoplásica, Tomografia por Emissão de Pósitrons combinada à Tomografia Computadorizada, Fluordesoxiglucose F18.

ABSTRACT

Introduction: Oral squamous cell carcinoma (SCC) is a significant public health issue due to its initially silent presentation and economic barriers that limit access to care, which hinder early diagnosis and contribute to high rates of metastasis and recurrence. Diagnosis is confirmed by biopsy, followed by staging. Imaging techniques such as neck CT + chest CT, neck MRI + chest CT, and PET-CT are used to detect metastases.

Objectives: To conduct a cost-effectiveness analysis of PET-CT for detecting cervical and systemic metastases from oral SCC compared to clinical approaches using neck CT + chest CT and neck MRI + chest CT.

Method: A cost-effectiveness analysis was performed using a decision tree model, with a time horizon of one year and no discounting. Direct costs were estimated for the model, and the outcome was the correct diagnosis of patients with oral SCC.

Results: PET-CT showed an incremental cost of R\$ 1,994, an incremental effectiveness of 0.17, and an Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) of R\$ 11,672.83 per correct diagnosis, presenting itself as a non-dominated strategy. The clinical approach of neck MRI + chest CT had an ICER of R\$ -10,834.20 per correct diagnosis, characterizing it as a dominated strategy.

Conclusions: PET-CT for detecting cervical and distant metastases from oral SCC is more effective but incurs a higher total cost compared to the clinical approaches of neck CT + chest CT and neck MRI + chest CT.

Keywords: Cost-Effectiveness Analysis, Oral Squamous Cell Carcinoma, Neoplastic Metastasis, Combined Positron Emission Tomography and Computed Tomography, Fluorodeoxyglucose F18.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 – Níveis dos linfonodos cervicais.....	19
Figura 2 – Fluxo de Incorporação – CONITEC	30
Figura 3 – Fluxograma de seleção de estudos	44
Figura 4 – Modelo da Avaliação Econômica.....	47
Figura 5 – Análise de custo-efetividade – resultado correto	53
Figura 6 – Curva de aceitabilidade das estratégias do teste índice e dos testes de referências	53
Figura 7 – Diagrama de tornado – 18F-FDG PET CT e TC de pescoço + TC de tórax.....	55
Figura 8 - Diagrama de tornado – 18F-FDG PET CT e RM de pescoço + TC de tórax.....	56
Figura 9 – Gráfico de dispersão – Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons x Tomografia Computadorizada de pescoço + Tomografia Computadorizada de tórax	57
Figura 10 - Gráfico de dispersão – Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons x Ressonância Magnética de pescoço + Tomografia Computadorizada de tórax	58

Quadros

Quadro 1 - Código de identificação – câncer de cabeça e pescoço.....	16
Quadro 2 - Tipos de estudos	31
Quadro 3 - Pergunta de pesquisa do estudo.....	35
Quadro 4 - Características do estudo de custo-efetividade adotado.....	39
Quadro 5 – Caracterização dos estudos	45
Quadro 6 - Informações obtidas a partir dos estudos.....	48
Quadro 7- Dados de custos.....	50
Quadro 8 – Dados de custo, efetividade e Razão de Custo Efetividade Incremental das tecnologias Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons e Tomografia Computadorizada	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Análise de Custo-Efetividade
ACU	Análise de Custo-Utilidade
AIO	Análise do Impacto Orçamentário
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVAQ	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
AE	Avaliação Econômica
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CEC	Carcinoma Espinocelular
CFM	Conselho Federal de Medicina
CID	Classificação Estatística Internacional e Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CITEC	Comissão de Incorporação de Tecnologias
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONASEMS	Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde
CONASS	Conselho Nacional das Secretarias Estaduais de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DALYs	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DATASUS	Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DOU	Diário Oficial da União
EBV	Vírus Epstein-Barr
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
HPV	Vírus do Papiloma Humano
ICER	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>

INCA	Instituto Nacional do Câncer
LCE	Limiar de custo efetividade
MD	Metástase à distância
MS	Ministério da Saúde
NATS	Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PET-CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
PET-RM	Tomografia por Emissão de Pósitrons-ressonância magnética (
PSA	<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Years</i>
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RM	Ressonância Magnética
SAES	Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
SAPS	Secretaria de Atenção Primária à Saúde
SE	Secretaria Executiva
SECTICS	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde
SESAI	Secretaria de Saúde Indígena
SGTES	Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimento, Medicamentos e OPMS do SUS
SIH	Sistema de Informação Hospitalares
SUS	Sistema Único de Saúde
SVSA	Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
TC	Tomografia Computadorizada
US	Ultrassonografia
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
18F-FDG	18-F Fluorodesoxiglicose

SUMÁRIO

<u>INTRODUÇÃO.....</u>	<u>15</u>
<u>1. CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.....</u>	<u>16</u>
1.1. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA	16
1.2. CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL	17
1.3. METÁSTASES LINFONODAIS CERVICAIS.....	19
1.4. METÁSTASES SISTÊMICAS	20
<u>2. DETECÇÃO DE METÁSTASE LINFONODAL CERVICAL E SISTÊMICA.....</u>	<u>22</u>
<u>3. MEDIDAS TERAPÊUTICAS APLICÁVEIS AO TRATAMENTO DE METÁSTASE LINFONODAL CERVICAL E SISTÊMICA DE CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL ..</u>	<u>25</u>
<u>4. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE</u>	<u>26</u>
4.1. ATIVIDADE DA ATS	26
4.2. A CONITEC E O PROCESSO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NO BRASIL	26
<u>5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA</u>	<u>31</u>
5.1. A AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	31
5.2. TIPOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	31
<u>6. JUSTIFICATIVA.....</u>	<u>33</u>
<u>7. OBJETIVOS.....</u>	<u>34</u>
7.1. OBJETIVO GERAL	34
7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
<u>8. METODOLOGIA</u>	<u>35</u>
8.1. BUSCAS DOS ESTUDOS	35
8.1.1. BASES DE DADOS	35
8.1.2. PERGUNTA DE PESQUISA.....	35
8.1.3. SELEÇÃO DOS ARTIGOS	36
8.1.4. EXTRAÇÃO DOS DADOS	37
8.2. CUSTO-EFETIVIDADE DO PET-CT	38

8.2.1. MODELO DE ANÁLISE DE DECISÃO	38
8.2.2. PARÂMETROS DO MODELO.....	39
8.2.2.1. PARÂMETROS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	39
8.2.2.2. PARÂMETROS DE CUSTOS	40
8.3. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL	40
8.4. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	41
<u>9. RESULTADOS</u>	<u>43</u>
9.1. RESULTADOS DA BUSCA.....	43
9.2. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS	44
9.3. MODELO	46
9.4. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	47
9.5. VALORAÇÃO DOS CUSTOS.....	48
9.6. ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL	52
9.6.1. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL.....	52
9.6.2. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.....	54
9.6.3. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA	56
<u>10. DISCUSSÃO.....</u>	<u>59</u>
<u>11. CONCLUSÃO.....</u>	<u>62</u>
<u>REFERÊNCIAS.....</u>	<u>63</u>
<u>APÊNDICE A – TERMOS UTILIZADOS PARA A ELABORAÇÃO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA</u>	<u>73</u>
<u>APÊNDICE B – ESTRATÉGIA DE BUSCA.....</u>	<u>76</u>

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço é um termo geral no qual são englobados os tumores oriundos do trato aerodigestivo superior, além da tireoide, sendo que as áreas anatômicas mais importantes incluem a cavidade oral, a faringe, subdividida em nasofaringe, orofaringe e hipofaringe, a laringe, separada em supraglótica, glótica e subglótica, e a cavidade nasal ^[1] e ^[2].

O carcinoma espinocelular (CEC), também denominado como escamocelular, carcinoma de células escamosas ou epidermóide, representa cerca de 90% das neoplasias malignas da cavidade oral, sendo estimado que, aproximadamente, 40% destas ocorrem na cavidade oral ^[3]. O CEC oral representa um grande problema de saúde pública e socioeconômico em diferentes pares do mundo, sendo conhecido por ser agressivo, apresentando capacidade metastática e alta taxa de recidiva. ^[4] e ^[5].

Dentre as tecnologias aplicáveis ao estadiamento de pacientes com CEC oral destacam-se os equipamentos de ultrassonografia (US), a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) ^[6]. Ainda, na área oncológica, o PET-CT representa a melhor opção para a detecção de metástases e, quando comparado com as técnicas de imagens convencionais, apresenta maiores benefícios, como a capacidade de avaliação da atividade metabólica das lesões tumorais, além de oferecer resultados com maior acurácia e com alto Valor Preditivo Negativo (VNP) ^[7] e ^[8] e ^[9].

A técnica híbrida, que pode ser aplicada no planejamento radioterápico e no estadiamento pré-tratamento de cânceres, especialmente em casos nos quais a TC e RM apresentem resultados inconclusivos, possui modo de operação e funcionamento complexos e alto custo agregado, tornando imprescindível para a sua aquisição que sejam considerados os custos da tecnologia e todo os recursos aplicáveis à sua utilização, produção, distribuição e treinamento de profissionais ^[7], ^[8] e ^[10].

1. CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

1.1. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA

O câncer de cabeça e pescoço, quando considerado uma só doença, é a sétima neoplasia maligna mais diagnosticada em âmbito mundial, sendo responsável por mais de 890.000 novos casos e 450.000 mortes a cada ano e representado uma das principais causas de morbidade e mortalidade por câncer, com ocorrência mais frequentemente entre homens fumantes e com idade superior a 40 anos ^[11], ^[12].

Conforme a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), a doença pode ser categorizada de acordo com o apresentado no Quadro 1 ^[13].

Quadro 1 - Código de identificação – câncer de cabeça e pescoço

Identificação	Descrição do Código
C00	Neoplasia maligna do lábio
C01	Neoplasia maligna da base da língua
C02	Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua
C03	Neoplasia maligna da gengiva
C04	Neoplasia maligna do assoalho da boca
C05	Neoplasia maligna do palato
C06	Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da boca
C09	Neoplasia maligna da amígdala
C10	Neoplasia maligna da orofaringe
C11	Neoplasia maligna da nasofaringe
C12	Neoplasia maligna do seio piriforme
C13	Neoplasia maligna da hipofaringe
C14	Neoplasia maligna de outras localizações e de localizações mal definida, do lábio, cavidade oral e faringe
C32	Neoplasia maligna da laringe
C76.0	Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço

Fonte: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. [Internet] 2015. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt_cancercabecapescoco_2015.pdf ^[13]

Os fatores de riscos do câncer de pescoço são: tabagismo (principal fator isolado), consumo excessivo de álcool, infecções virais pelo papiloma humano (HPV) e pelo Epstein-Barr (EBV), consumo de bebidas quentes, saúde oral precária, entre outros ^[14]. Conforme dados disponibilizados pelo Departamento de Informação e

Informática do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde (DATASUS/MS), no ano de 2023 houve 25.251 casos de câncer de cabeça e pescoço diagnosticados no SUS [15].

O CEC, que representa o tipo histológico mais comum do câncer de cabeça e pescoço, com variantes queratinizantes, não queratinizantes e basalóide, se caracteriza como um importante problema de saúde pública, com taxas de incidência e mortalidade variáveis entre localidades diferentes e com manifestação silenciosa.[13], [16] e [17]. Outrossim, dentre as neoplasias malignas do trato aerodigestivo superior, o câncer de cavidade oral representa um dos agravos mais comuns em áreas de alto risco do mundo, possuindo a estimativa de incidência anual de mais 350.000 pacientes e apresenta mau prognóstico [18].

1.2. CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL

O carcinoma espinocelular oral é caracterizado como a neoplasia maligna que atinge a cavidade oral do indivíduo. Por sua vez, a cavidade oral inclui a porção interna e o vermelhão dos lábios, o assoalho da boca, os dois terços anteriores da língua, os rebordos alveolares superior e inferior, o trígono retromolar, o palato duro e a mucosa jugal [1].

Mundialmente, o CEC oral representa a neoplasia maligna com maior incidência, apresentando mais de 389 mil casos. Em âmbito nacional, estima-se que, para o triênio de 2022-2023, o país ocupe a oitava posição entre os cânceres mais frequentes, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, retratando aproximadamente 2% de todos os tipos de cânceres, com aproximadamente, 15.100 novos casos anualmente [5], [19] e [20]

A doença que, geralmente, não apresenta sinais aparentes em estágios iniciais, se tonando evidentes à medida que a lesão progride, possui como fatores de risco, entre outros, o consumo de bebida alcoólica, tabagismo, associação entre o etilismo e o fumo, má higiene bucal, exposição excessiva à luz solar, histórico familiar e o uso de noz de Betel [20] e [21].

Tendo em vista que o CEC oral é uma doença agressiva, com mau prognóstico e taxa de sobrevida geral em 5 anos de 40%, quando diagnosticada inicialmente, e com vários níveis de diferenciação e capacidade metastática, a correta identificação

e diagnóstico da neoplasia, especialmente em pacientes que estejam em estágio inicial da doença, representa um grande desafio [4], [5], [24], [25] e [26].

A anamnese e os exames físicos fornecem informações importantes para a avaliação inicial do paciente, tendo em vista que durante a investigação é possível obter dados acerca do início do aparecimento dos sintomas, das comorbidades pré-existentes, do histórico familiar, entre outros. Ainda, durante os exames físicos é possível a investigação da área sob suspeita da neoplasia maligna [1].

Para a confirmação diagnóstica da doença deverá ser realizada a biópsia da lesão, por meio de anestesia local ou geral e, em situações de neoplasia maligna confirmada, os pacientes diagnosticados devem ser submetidos à avaliação de extensão da doença (estadiamento), por meio de exames de imagens de RM ou TC de pescoço, com uso de contraste, e de TC de tórax. Igualmente, a indicação de exames endoscópicos adicionais deve ser reservada para doentes que possuam sintomas sugestivos de segundo tumor primário [13] e [27].

O estadiamento tumoral pode ser de classificação clínica ou patológica, sendo na primeira as evidências obtidas antes do tratamento, por meio de exames físicos, diagnósticos por imagem, biópsia, entre outros, e na segunda fundamentada nas informações obtidas antes do tratamento, complementadas ou modificadas pelos dados adicionais adquiridos durante a cirurgia e o exame histopatológico. Evidencia-se que a classificação patológica pode diferir da classificação clínica [28].

O estadiamento da doença é realizado de acordo com o sistema TNM, da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), a partir de informações clínicas, endoscópicas e modos de imagens, baseado na extensão anatômica da doença, considerando aspectos e características do tumor primário (T), assim como os atributos dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão onde o tumor está localizado (N) e a presença ou ausência de metástase à distância (M) [13], [28] e [29]. As categorias para o câncer em cavidade oral recebem graduações, geralmente, de T1 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente. O sistema TNM também permite a subclassificação em graduações alfabéticas (a, b e c), expressando o nível de evolução do tumor e linfonodos, sendo que, quando as categorias T, N e M são agrupadas em combinações pré-estabelecidas, são distribuídas em estádios que variam, geralmente, de I a IV e que podem ser subclassificados em A, B e C, para indicação do nível da extensão da doença [28].

1.3. METÁSTASES LINFONODAIS CERVICAIS

Os linfonodos são caracterizados como estruturas ovais ou riniformes pequenas que compõem o sistema imunológico do corpo humano e atuam no filtro de substâncias nocivas e no combate de infecções. Existem centenas de gânglios linfáticos no corpo humano, sendo estes conectados por vasos linfáticos, encontrados no pescoço, axilas, tórax, abdômen e região inguinal [10].

Por sua vez, os linfonodos de cabeça e pescoço representam, aproximadamente, 30% do total de linfonodos do corpo humano. Dentre estes destacam-se os linfonodos cervicais, também conhecidos como linfonodos regionais do câncer de cabeça e pescoço, que se caracterizam como os primeiros locais acometidos por metástases originárias do CEC do trato digestivo superior,, podendo ser superficiais ou profundos [30], [31] e [32].

Conforme apresentado na Figura 1, os linfonodos cervicais são divididos e classificados em seis níveis, que descrevem o seu acometimento clínico e patológico [1]:

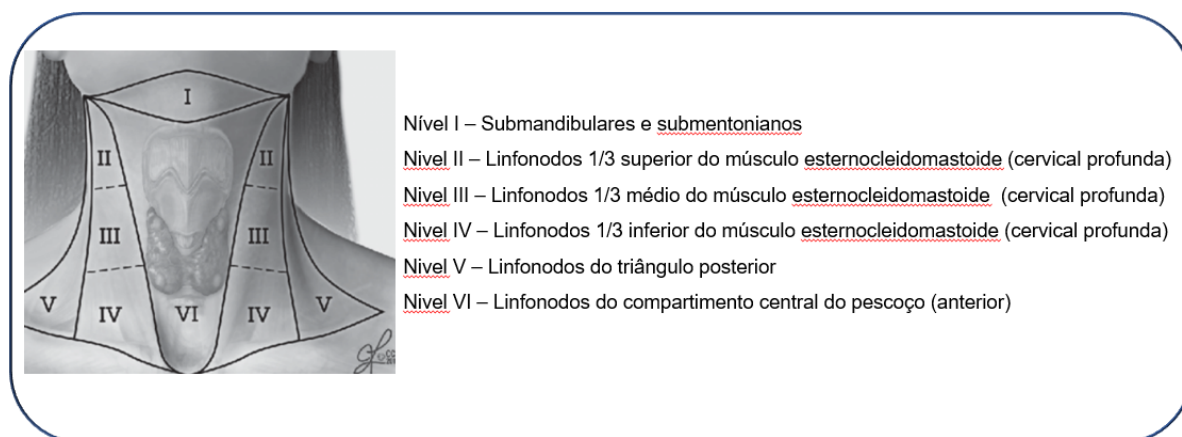


Figura 1 – Níveis dos linfonodos cervicais

Fonte: Alterada pela autora. Researchgate [Internet] 2024. Disponível em:

https://www.researchgate.net/figure/Lymph-node-compartments-of-the-neck-separated-into-levels-relevant-for-surgical_fig2_50989669s / [1] e [33]

O acometimento dos linfonodos cervicais está diretamente relacionado ao sítio primário do tumor, seu tamanho, padrão e profundidade da invasão. No que concerne ao CEC oral, os níveis cervicais I-III são os mais comuns para o envolvimento nodal [9], [34] e [35].

A metástase linfonodal cervical pode ser ipsilateral, quando presente no mesmo lado do tumor primário, contralateral, quando localizada ao lado contrário, e bilateral

quando apresentada nos dois lados do pescoço [36]. Avulta-se que a maioria das lesões possui a tendência de gerar metástases para o lado ipsilateral, entretanto, lesões que estejam em posições mais medianas, apresentam incidência de metástases bilaterais.

Conforme informado por da Silva *et al* [apud Kelne *et al.*; Acharya *et al.*] [37], as metástases linfonodais cervicais, divididas em linfonodos ocultos e clinicamente detectáveis, influenciam diretamente no atendimento e tratamento do paciente. Da mesma maneira, a existência de metástase linfonodal configura um fator prognóstico importante, tendo em vista que a presença de metástases contralaterais reduz a sobrevida em 5 anos para 33% e que até 40% dos pacientes com câncer epidermóide oral apresentam metástases linfonodais cervicais no momento do diagnóstico, porquanto estes correspondem ao primeiro sítio de doença metastática [38], [39] e [40]. Da mesma maneira, devido ao desafio para a identificação de metástases linfonodais cervicais em pacientes em estágio inicial da doença, aproximadamente 20% a 30% apresentam metástases ocultas [26].

Deste modo, o estadiamento linfonodal, por meio de exame físico, não apresenta precisão para a discriminação de linfonodos metastáticos, tendo em vista que, mesmo em áreas superficiais como as regiões cervicais, a avaliação física é limitada quanto à capacidade de detecção de metástases [41].

1.4. METÁSTASES SISTÊMICAS

Para a ocorrência de MD, classificada como uma neoplasia que se desenvolveu e afetou outros sistemas do corpo humano, diversos eventos biológicos devem ocorrer, de modo a propagar o câncer do tumor primário para um local anatomicamente distante [35] e [36]. A expansão da doença se inicia com o rompimento da membrana basal, de maneira que as células cancerígenas invadam a matriz extracelular. Estas, em seguida, se direcionam para os vasos linfáticos ou sanguíneos e se movem para locais metastáticos distantes, extravasando dos vasos para o estroma do sítio metastático [36].

As metástases à distância de CEC oral, geralmente, são tardias e sua incidência é baixa, possuindo comportamento diverso quando compromete os lábios, a língua, o assoalho bucal, entre outros. Ainda, sua identificação está associada a um

prognóstico desfavorável, podendo ocorrer no momento do diagnóstico ou durante o curso da doença, e representando uma taxa de sobrevida em cinco anos inferior a 50% [20], [35] e [42].

Dentre os locais mais frequentes de progressão à distância, o pulmão é o local mais comum, representando cerca de 65% de todas as MD, entretanto, outros órgãos, como nódulos mediastinais, fígado e osso podem ser acometidos pela doença.

Sobretudo, o diagnóstico da metástase, geralmente, ocorre durante o acompanhamento oncológico de pacientes com o câncer, sendo fortemente recomendada a TC de tórax para o estadiamento de pacientes com metástase linfonodal cervical, tendo em vista que estes possuem maior risco metastático [35] e [36].

2. DETECÇÃO DE METÁSTASE LINFONODAL CERVICAL E SISTÊMICA

Em consonância com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde (2015) ^[13], pacientes com neoplasia maligna confirmada devem ser avaliados quanto à extensão da doença, sendo para isto empregado os equipamentos de TC e RM.

A TC representa uma técnica radiográfica não invasiva, responsável por produzir imagens transversais finais do corpo de um indivíduo, sendo aplicada a diversos procedimentos diagnósticos e estudos relacionados ao sistema nervoso central e periférico, musculoesquelético e digestório, e consiste em um subsistema de raios-x com gerador de alta tensão, um *gantry*, uma mesa para posicionamento do paciente e um sistema de controle ^[43] e ^[44].

Na área de estudos oncológicos, a TC representa, frequentemente, a primeira modalidade aplicada para a avaliação do câncer de cabeça e pescoço, tendo em vista sua disponibilidade nos estabelecimentos de saúde e seu menor valor agregado para a aquisição. Não obstante, apresenta algumas desvantagens correlacionadas à exposição à radiação, ao menor contraste de partes moles, à presença de artefatos oriundos da utilização de amálgama dentária ou material ortopédico em pacientes e risco de nefropatia induzida pelo uso de contraste iodado ^[31].

Em complemento, a RM representa um dispositivo de imagem não invasivo, que utiliza campos eletromagnéticos e radiação de radiofrequência, de modo a permitir a tradução da distribuição dos núcleos de hidrogênio no tecido corporal em imagens de estruturas anatômicas em 3D, geradas por computador. A técnica, sem produção de radiação ionizante, possui excelente contraste de partes moles, permitindo maior clareza dos detalhes estruturais do tecido e distinção entre tecido normal e doente ^[43]. As desvantagens da modalidade são quanto ao maior tempo de aquisição da imagem, visto que a investigação possui maior complexidade, a maior exigência em sua avaliação e aos custos de aquisição mais elevados ^[31].

Diante da importância das técnicas de TC e RM, o método de radiação não ionizante demonstra superioridade na delimitação do tumor primário em relação às estruturas anatômicas circunjacentes, sendo este mais indicado para a visualização mais proximais da base do crânio e cavidade nasal. Entretanto, elucida-se que a técnica pode apresentar desvantagens no que concerne à demora do exame, o que o

pode comprometer a qualidade da imagem devido a deglutição, respiração e tosse do paciente examinado [45].

No cenário de métodos de diagnóstico por imagem destaca-se o equipamento PET-CT, que se caracteriza como um dispositivo em 3D, oriundo da combinação de técnicas computadorizadas de reconstrução de imagem em corte transversal com o uso de radiofármacos e que pode ser aplicado para o estadiamento do câncer, verificação da funcionalidade do tratamento e para a análise da recorrência do agravo [46].

Os sistemas híbridos, resultantes da integração entre a tecnologia PET com a tomografia computadorizada, permitem que as imagens sejam combinadas com precisão, proporcionando informações funcionais e anatômicas. Durante a realização do exame, uma imagem de TC é adquirida, inicialmente, e logo em seguida, uma varredura de PET é realizada [46].

Os radiofármacos ou radiotraçadores, utilizados durante o exame, são moléculas ligadas à uma pequena quantidade de material radioativo, que se acumulam em tumores. O radiofármaco mais comum é o 18-F Fluorodesoxiglicose (18F-FDG), uma molécula semelhante à glicose, com alcance médio de apenas 0,2 mm e máximo 2,4 mm [46].

Dentre as vantagens da utilização da técnica PET-CT, destacam-se a melhor localização da atividade em estruturas normais versus estruturas anormais e a melhor identificação de lesões inflamatórias [47]. Ademais, é responsável por propiciar o diagnóstico tumoral com maior acurácia, sendo considerado a principal ferramenta para o estadiamento tumoral e avaliação das respostas terapêuticas de tumores sólidos, como o câncer de cabeça e pescoço. Adicionalmente, possibilita a avaliação do paciente, incluindo o campo de interesse, além de permitir, em um único exame, a visualização de toda a área do corpo do indivíduo, com exceção do sistema nervoso central, permitindo a análise do envolvimento linfonodal e a detecção ou exclusão de MD, como a metástase pulmonar, por exemplo [31], [38] e [48].

Pondera-se, entretanto, que o PET-CT possui desvantagens correlacionadas ao alto custo do equipamento, ao tempo total necessário para a realização da avaliação do paciente e à necessidade de jejum por 6 horas para a realização do procedimento [31].

Outrossim, ainda que as técnicas convencionais de imagens possuam menor acurácia para a avaliação do comprometimento nodal metastático e MD, quando comparada com a técnica híbrida, estas podem ser aplicadas para o estadiamento clínico de pacientes ^{[1], [49] e [50]}. Notadamente, com base nos resultados obtidos a partir do estudo de Lowe *et al* ^[51], no qual foi verificado o alto VPN do PET-CT para pescoço clinicamente N0, as vantagens da técnica híbrida se tornaram ainda maiores, sendo hoje também indicada para a avaliação de pacientes com doença em fase inicial e sem linfonodos palpáveis.

3. MEDIDAS TERAPÊUTICAS APLICÁVEIS AO TRATAMENTO DE METÁTASE LINFONODAL CERVICAL E SISTÊMICA DE CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL

O tratamento padrão indicado para pacientes com CEC oral ressecável e sem metástases à distância é a ressecção cirúrgica primária, associada ao esvaziamento cervical eletivo, que pode ocorrer no momento da intervenção ou em até três semanas após. Para esta característica específica, o tratamento por ser realizado com ou sem a aplicação de terapia adjuvante pós-operatória. Quando a realização da cirurgia não é recomendada, a radioterapia pode ser uma alternativa para o tratamento ^[1] e ^[52].

Um estudo randomizado, controlado, de fase três, realizado em pacientes com CEC oral com estágio tumoral T1 ou T2, comparou o esvaziamento cervical eletivo com a observação do pescoço e os seus resultados demonstraram o benefício do esvaziamento cervical eletivo, com o aumento da taxa de sobrevida em três anos e da sobrevida livre de progressão ^[1] e ^[53]. Ressalta-se que na eventualidade de CEC oral com estádios clínicos III e IV (não metastático), a ressecção cirúrgica e o esvaziamento cervical são indicados, porquanto que o conhecimento acerca dos padrões sequenciais da metástase cervical facilita a conduta cirúrgica dos linfonodos regionais em pescoço clinicamente negativo ^[1] ^[13] e ^[54]. Contudo, existem recorrentes debates quanto à realização de esvaziamento bilateral, posto que nódulos bilaterais podem ocorrer, em aproximadamente, 14% dos pacientes com tumores lateralizados ^[54].

No tratamento de CEC oral avançado também é recomendada a radioterapia adjuvante e, em casos de tumor com margem positiva ou extravasamento nodal, indicada a quimiorradioterapia concomitante ^[1] e ^[55]. Deste modo, o correto estadiamento de pacientes com CEC oral é uma importante estratégia para o seu manejo, tendo em vista que estas práticas permitem que os procedimentos indicados estejam compatíveis com a extensão da doença, evitando, desta forma, a realização de condutas clínicas desnecessárias, como exames adicionais em outras regiões anatômicas, bem como o atraso do tratamento adequado e custos adicionais ao sistema de saúde.

4. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

4.1. ATIVIDADE DA ATS

A avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para a determinação de valor de uma referida tecnologia em saúde, em seus diferentes pontos, durante o seu ciclo de vida ^[56]. Trata-se de uma avaliação sistemática das propriedades, dos efeitos e/ ou impactos da tecnologia de saúde que tem como objetivo estabelecer o valor de uma determinada tecnologia e fornecer orientações sobre como as mesmas podem ser utilizadas no sistema de saúde ^[56] e ^[57].

A atividade de ATS abrange diversos tipos de estudos desenhados para responder a perguntas específicas e deve incluir dimensões médicas, sociais, ética e econômicas, bem como analisar os benefícios, eficácia, segurança técnica e relação custo-benefício de uma tecnologia ^[57]. A ATS pode ser implementada de várias maneiras, de acordo com a preferência e objetivos de um sistema de saúde ou pagador, e ser conduzida por diversas entidades, como agências governamentais, indústrias médicas, companhias de seguro, instituições privadas, entre outros ^[58] e ^[59].

Em âmbito nacional, as atividades de ATS tiveram início nos anos 80 e assumiram papel crescente nas políticas públicas e no meio acadêmico ^[62], ^[65] e ^[66]. No Brasil, a introdução de novas tecnologias em saúde é amplamente estimulada pela redemocratização do país, impulsionada pelo crescimento dos índices de desenvolvimento econômico e social, e pela existência de um sistema de saúde público e universal ^[60].

4.2. A CONITEC E O PROCESSO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NO BRASIL

A natureza política inerente à atividade de ATS exige uma integração estreita entre o funcionamento e a governança dos sistemas de saúde. Os custos crescentes em saúde, o desperdício de recursos, a necessidade de garantia dos direitos de cada indivíduo e a crescente intervenção do poder judiciário na saúde resultam na busca, por parte do governo, de meios para aprimorar o processo de tomada de decisão para a incorporação e disponibilização de tecnologias em saúde ^[59] e ^[61].

Para a comercialização nacional de novos equipamentos médicos-assistenciais é necessária a regulamentação junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ainda mais, para que novas tecnologias sejam financiadas pela esfera federal e utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS), se faz necessário que estas sejam avaliadas e recomendadas pelo Ministério da Saúde (MS).

De modo a estabelecer a institucionalização de um modelo brasileiro de processo de incorporação de tecnologias em saúde amparado legalmente, em 2006, foi criada a Comissão de Incorporação de Tecnologias, do Ministério da Saúde (CITEC/MS). Posteriormente, em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401/2011, que criou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). A CONITEC foi criada com o intuito de assessorar o MS quanto à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias no SUS, além de atuar sobre a constituição e alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticos ^[60] e ^[62].

Atualmente, a CONITEC é composta por Comitês e pela Secretaria Executiva (SE), exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologia em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS), criada pelo Decreto nº 7.797, de 30 de agosto de 2012. O DGITS/SECTICS/MS é responsável por escopo de ações multifacetada e é composto por profissionais de formação multidisciplinar, que atuam no envolvimento de pacientes e público, na análise qualitativa de dados de consulta pública, síntese de evidências qualitativas, monitoramento do horizonte tecnológico e assessoria jurídica e de imprensa, entre outros ^[62] e ^[63].

A partir da publicação do Decreto nº 11.161, de 4 de agosto de 2022, e da Portaria GM/MS nº 4.228, de 6 de dezembro de 2022, a CONITEC possui nova configuração, passando a ser estruturada por 3 Comitês distintos (Comitê de Produto e Procedimento, Comitê de Medicamentos e Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT) e por 4 Subcomissões de Avaliação Técnica (de Produtos e Procedimentos, de PCDT, da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME - e de Acesso Gerenciado) ^[64].

Os Comitês da CONITEC são formados por representantes da Secretaria Executiva (SE), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), Secretaria de

Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), Secretaria de Saúde Indígena (SESAI), Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES) e SECTICS, além da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), ANVISA, Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional das Secretarias Estaduais de Saúde (CONASS), Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), da Associação Médica Brasileira (AMB) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) ^[62].

Para a submissão e avaliação de propostas para a incorporação de tecnologias em saúde, segue-se um rito e procedimentos administrativos firmados pela Secretaria Executiva do Comitê. O fluxo de submissão inicia-se a partir do recebimento do pedido de incorporação e conseqüente avaliação da conformidade documental pela SE da CONITEC. Em seguida, a demanda é encaminhada ao NATS que será responsável pelo Relatório de Recomendação e atuará na elaboração do documento, no qual serão contidos os dados acerca da tecnologia em análise, sua indicação, alternativas disponíveis no SUS, análise crítica dos estudos evidenciados, avaliação econômica (AE) e a análise do impacto orçamentário (AIO).

Atualmente, os NATS que colaboram com as atividades da CONITEC são: Centro Cochrane do Brasil, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (FIOCRUZ – CDTS), Fundação Oswaldo Cruz – Instituto René Rachou (FIOCRUZ – IRR), Fundação Oswaldo Cruz – Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde (FIOCRUZ – PEPTS), Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB BOTUCATU), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina De Ribeirão Preto - Universidade De São Paulo (HCFMUSP RIBEIRÃO PRETO), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Hospital Moinhos de Vento (HMV), Instituto de Medicina Social – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS – UERJ), Instituto Nacional de Cardiologia (INC), INCA, Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (LABSBE), Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Centro Colaborador do SUS para

Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde CCATES – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Hospital de Clínicas – Universidade Estadual de Campinas (HC – UNICAMP), Universidade Federal de São Paulo - Diadema (UNIFESP – D), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Universidade de Sorocaba (UNISO) e Universidade Estadual Paulista (UNESP BOTUCATU).

Ademais, após a elaboração do Relatório de Recomendação preliminar, a demanda é direcionada ao seu respectivo Comitê, que avaliará as informações disponibilizadas no documento e emitirá uma recomendação inicial acerca da solicitação. Em complemento, a demanda é encaminhada, pela SE da CONITEC, para a consulta pública ^[62].

A partir da consulta pública todas as contribuições recebidas são organizadas e inseridas no Relatório de Recomendação, sendo este, em seguida, analisado, novamente, pelo mesmo Comitê, que poderá ratificar ou retificar a recomendação inicial. Por fim, o Relatório é direcionado ao Secretário da SECTICS/MS que realizará a avaliação da recomendação e emitirá a sua decisão para a publicação no Diário Oficial da União (DOU). Em casos específicos, após a emissão da recomendação da CONITEC, poderá ser solicitada a realização de audiência pública, na qual é aplicada a participação social sobre o referido tema, de modo a se obter a opinião da sociedade sobre o assunto, sendo em seguida emitida a deliberação do Secretário e publicada sua decisão no DOU ^[62]. Na Figura 2 é disposto o fluxo de submissão de análise de incorporação da CONITEC.

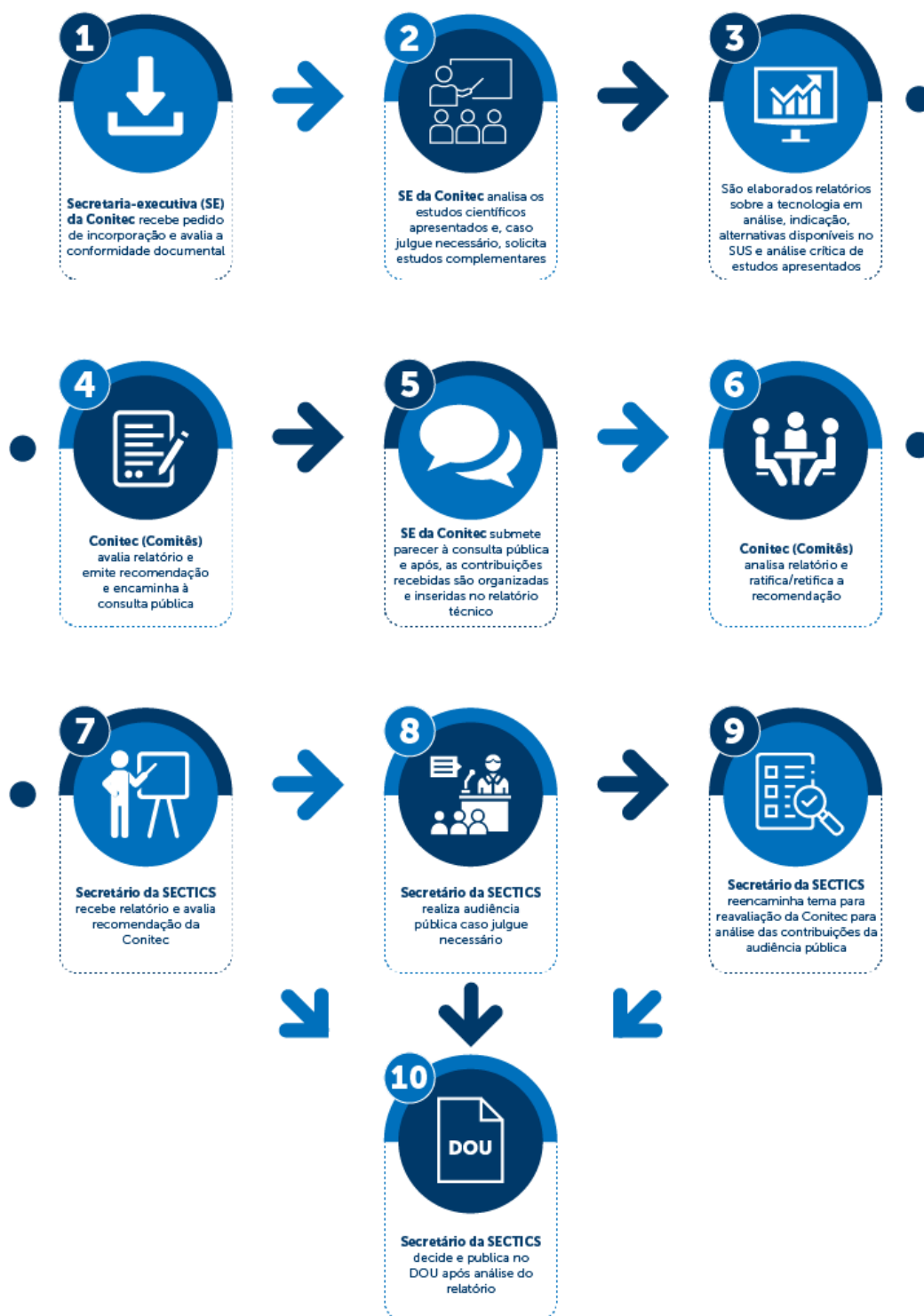


Figura 2 – Fluxo de Incorporação – CONITEC

Fonte: CONITEC. [Internet] 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/fluxo-de-incorporacao-de-tecnologias-no-sus> ^[65]

5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

5.1. A AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

A avaliação econômica pode ser definida, no âmbito da ATS, como um conjunto de técnicas de análise que atua na avaliação comparativa entre duas ou mais tecnologias, por meio de mensuração sistemática de custos e de resultados de cada uma delas. A AE tem como finalidade primordial disponibilizar informações aos tomadores de decisão sobre os prós e contras de uma tecnologia, em comparação às outras alternativas disponíveis, ponderando os custos dos recursos aplicados e também das consequências obtidas ^[66] e ^[67]. As avaliações econômicas baseiam-se no conceito de custo oportunidade, tendo em vista que a aplicação de recursos em determinada tecnologia e programa acarretará na não aplicação em outros programas ou tecnologias ^[68].

5.2. TIPOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A avaliação econômica engloba quatro tipos diferentes de estudos, com desfechos em saúde distintos, descritos no Quadro 2.

Quadro 2 - Tipos de estudos

Tipo	Custos	Desfechos em Saúde	Vantagens	Desvantagens
Custo-minimização	Monetários	Espera-se desempenho igual das intervenções comparadas	Praticidade, pois necessita apenas mensurar custo	Aplicabilidade limitada, visto serem raras as intervenções com desfechos em saúde idênticos
Custo-benefício		Monetários	Facilita comparação de vários estudos, pois todos são mensurados na mesma unidade de valor	Difícil valorar monetariamente os desfechos em saúde
Custo-efetividade		Anos de vida ganhos, redução de óbito, redução de hospitalização	Utiliza desfechos concretos da prática clínica	Comparação dos estudos restrita a desfechos unidimensionais e comuns aos estudos
Custo-utilidade		Utilidade	Considera efeitos na mortalidade e na morbidade	Eventuais problemas de validação dos instrumentos para mensuração de utilidade

Fonte: Silva, EN, Silva, MT, Pereira, M. G. [Internet] 2016. Disponível em: scielo.br/j/ress/a/SmzSpqdXmMx34TGSnGwnK8P/?format=pdf&lang=pt ^[69]

Estudo de custo-minimização é caracterizado com uma análise utilizada para comparar somente os custos de duas ou mais tecnologias, tendo em vista que os efeitos sobre a saúde resultantes da comparação entre as duas tecnologias são considerados similares. Estudo de custo-benefício é definido com um tipo de avaliação em que os custos das tecnologias comparadas e seus efeitos são valoradas (mensuradas) em unidades monetárias [68].

Por sua vez, análise de custo-efetividade (ACE) é uma avaliação aplicada para comparação diferentes intervenções de saúde, onde os custos são expressos em unidades monetárias e seus efeitos em unidades clínicos-epidemiológicas, como morbidade, mortalidade, hospitalização, eventos adversos, entre outros. Também, a análise de custo-utilidade (ACU) trata-se de uma análise de custo-efetividade onde os efeitos da tecnologia serão medidos em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QUALY ou AVAQ) ou anos de vida ajustado por deficiência (DALYs) e os custos de intervenção em unidades monetárias [68].

Os estudos de avaliação econômica podem ser classificados quanto à utilização ou não de modelagem computadorizada, aplicada para projeção das consequências futuras das intervenções que estão sendo comparadas. Na literatura são evidenciadas as avaliações econômicas empíricas, com dados primários de consumo de recursos e desfechos em saúde, e avaliações baseadas em modelagem computadorizada com dados primários, revisões sistemáticas e estudos de custos [67].

Consoante com Ribeiro et. al. [70], um estudo de avaliação econômica deverá ter o seu desenho definido, bem como ser orientado por uma pesquisa categorizada, por meio do acrônimo PICO, no qual a população-alvo deverá ser descrita em detalhes quanto às características sociodemográficas, geográficas e clínicas. Nos casos de avaliação econômica na qual um modelo é retratado, é de extrema importância que ocorra a representatividade de um cenário clínico a ser analisado, a definição do tipo de análise, a descrição das intervenções a serem comparadas, o detalhamento da perspectiva do estudo, a escolha do horizonte temporal a ser considerado, os possíveis efeitos da intervenção analisada, a identificação das medidas de desfechos, a quantificação e custeios de recursos com a definição da perspectiva da análise e os custos relevantes à avaliação, mensuração e valoração dos recursos utilizados.

6. JUSTIFICATIVA

A característica silenciosa do CEC oral dificulta a detecção precoce da doença, sendo que o correto diagnóstico do câncer permite a melhor assistência ao enfermo evita a realização de procedimentos invasivos desnecessários, diminui o tempo para o diagnóstico definitivo do agravo e permite um tratamento mais adequado à extensão da doença.

Recentemente, equipamentos híbridos, como o PET-CT, têm sido empregados no estadiamento de pacientes com câncer, permitindo a visualização mais precisa da doença, caracterizando-se por maior detalhamento, e proporcionando informações mais fidedignas sobre tumor, sua localização, tamanho e extensão. Desta maneira, o PET-CT possibilita não apenas a visualização de metástases linfonodais, mas também a análise de metástases sistêmicas.

Adicionalmente, ainda faltam estudos nacionais que analisem a acurácia comparativa entre a tecnologia híbrida e os equipamentos de imagens convencionais, assim como pesquisas que demonstrem a custo-efetividade do PET-CT para a detecção de metástase linfonodal cervical e sistêmica de CEC oral. Avulta-se que na literatura foram identificados apenas estudos internacionais de testes diagnósticos, sendo nestes avaliada a acurácia da tecnologia híbrida, em comparação com testes de imagens convencionais, para a detecção de metástases cervicais e sistêmicas originárias de CEC oral. Da mesma maneira, foram encontrados estudos internacionais de avaliação econômica, aplicáveis à verificação da resposta dos pacientes submetidos ao tratamento do câncer de cabeça e pescoço, por meio do teste PET-CT, e estudos de custo-efetividade do uso da técnica para o rastreamento de metástase linfonodal cervical e à distância.

Por conseguinte, esta análise foi proposta em virtude da ausência de evidências econômicas acerca da utilização da tecnologia híbrida para a detecção de metástases linfonodais de pescoço e MD originários CEC oral, no âmbito do SUS.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo de análise de custo-efetividade da tecnologia PET-CT para a detecção de metástases linfonodais cervicais e sistêmicos originários de CEC oral, na perspectiva de financiamento do SUS.

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Levantar e sintetizar as informações disponíveis sobre a aplicação da tecnologia PET-CT para a detecção de metástases linfonodal cervical e à distância originários de CEC oral;
- Analisar a acurácia do PET-CT, quando comparado com os testes de imagens convencionais (“TC de pescoço + TC de tórax” ou “RM de pulmão + TC de tórax”), na detecção de metástases linfonodais cervicais e sistêmicas provenientes de CEC oral, na perspectiva do SUS;
- Realizar uma AE para avaliar a custo-efetividade do PET-CT, em comparação com os testes de imagens de TC e RM, para a detecção de metástases linfonodais cervicais e sistêmicas de CEC oral.

8. METODOLOGIA

8.1. BUSCAS DOS ESTUDOS

8.1.1. BASES DE DADOS

Para a obtenção dos estudos e artigos, foram realizadas buscas estruturadas, durante setembro de 2023, nas bases de dados do PUBMED, EMBASE, LILACS e COCHRANE [71], [72], [73] e [74], não sendo aplicados filtros de idioma e ano de publicação dos documentos.

A definição dos termos utilizados na estratégia de buscas foi realizada por meio de pesquisas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), de modo a se obter os Descritores em Ciências da Saúde (DECS/MESH). Em seguida, a partir da obtenção dos unitermos, foram definidos os termos e entre termos que foram aplicados nas pesquisas.

8.1.2. PERGUNTA DE PESQUISA

Para a execução deste estudo foi definida a população elegível da pesquisa, a saber: pacientes com CEC oral com ou sem suspeita de metástases linfonodais cervicais e sistêmicas. Em seguida, foi definido o teste índice adotado para a estratégia de busca (18F-FDG PET-CT) e por fim, foram aplicados os filtros para estudos de acurácia. A pergunta que orientou as buscas é apresentada no Quadro 3.

Quadro 3 - Pergunta de pesquisa do estudo

População	Pacientes com CEC oral, com ou sem suspeita de metástases linfonodais cervicais e sistêmicas
Teste Índice	18F-FDG PET-CT
Teste de Referência	Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética
Desfechos (Outcomes)	Primários: Sensibilidade, especificidade e; Secundários: Acurácia, verdadeiro positivo, falso positivo, verdadeiro negativo, falso negativo, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo
Tipos de Estudo	Revisão sistemática com ou sem Meta-análise, ECR, Estudos observacionais
Pergunta de pesquisa	Em pacientes com CEC oral, o PET-CT possui melhor acurácia, sensibilidade e especificidade para a detecção de metástase linfonodal cervical e sistêmica, quando comparado aos testes de “tomografia computadorizada de pescoço + tomografia computadorizada de tórax” e “ressonância magnética de pescoço + tomografia computadorizada de tórax”?

Fonte: Elaborado pela autora

Os termos utilizados para a pesquisa e a estratégia de busca estão apresentados no Apêndice A e Apêndice B deste documento, respectivamente.

8.1.3. SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A etapa de revisão dos estudos foi realizada por meio da importação dos artigos encontrados para a ferramenta *Rayyan Intelligent Systematic Review* [75].

Em seguida, foi realizada a análise e exclusão dos estudos duplicados e, consecutivamente, efetuada a leitura de títulos e abstratos dos artigos encontrados, por meio da análise independentes de duas pesquisadoras (D.A.C.M e T.L.H.T). Consecutivamente, as pesquisadoras realizaram a leitura completa e independente dos estudos preliminarmente selecionados.

Os critérios de inclusão foram:

- Artigos nos quais as populações dos estudos fossem pacientes diagnosticados CEC oral com ou sem suspeita de metástase;
- Artigos nos quais a tecnologia 18F-FDG PET-CT pudesse ser aplicada como teste índice para o diagnóstico de metástases de CEC oral, em comparação com os testes de imagens convencionais; e
- Artigos de testes diagnósticos de acurácia, nos quais fosse possível extrair dados de sensibilidade e especificidades ou obter dados da Tabela 2X2.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram:

- Estudos nos quais o tumor primário do câncer de cabeça e pescoço fosse desconhecido;
- Estudos nos quais a identificação do radiofármaco utilizado não foi possível;
- Estudos nos quais os testes diagnósticos foram aplicados para verificação do prognóstico da doença já detectada;
- Estudos em que se buscou avaliar a recidiva do CEC oral;
- Estudos de acurácia em que a metástase já estava identificada; e
- Estudos para comparação entre valores padronizados de captação (SUV).

8.1.4. EXTRAÇÃO DOS DADOS

Posteriormente, foi realizada a extração de dados dos estudos selecionados, por meio dos critérios de inclusão e exclusão propostos, sendo esta efetuada por uma única avaliadora, por meio de uma ficha técnica inserida no *Microsoft Office Excel*.

Para a extração dos dados dos artigos foram considerados:

a-) Características dos estudos

- Autor;
- Ano;
- País de publicação;
- Tipo de estudo;
- Número de participantes;
- Idade média dos participantes,
- Proporção de homens e mulheres;
- Teste índice
- Radiofármaco utilizado no teste índice; e
- Teste Referência.

b-) Desfechos

- Sensibilidade;
- Especificidade;
- Acurácia;
- Verdadeiro Positivo (VP);
- Falso Positivo (FP);
- Verdadeiro Negativo (VN);
- Falso Negativo (FN);
- Valor preditivo positivo (VPP); e
- VPN;

8.2. CUSTO-EFETIVIDADE DO PET-CT

8.2.1. MODELO DE ANÁLISE DE DECISÃO

Modelagem ou modelo é um modo representativo da complexidade do mundo real, em uma forma simples e abrangente. Existem diversos tipos de modelos, sendo os mais comuns os de árvore de decisão e *Markov* [67].

A árvore de decisão é um modelo analítico, de uso rotineiro, no qual são representados os conjuntos de potenciais resultados para uma coorte paciente [85], [86]. Este tipo de modelo é valorizado por sua transparência e excelente capacidade de descrição das opções alternativas e representatividade de problemas clínicos que apresentam relação com desfechos de curta duração [76].

Para a ACE deste estudo foi adotada a estrutura de árvore de decisão, realizada no *software Treeage*®, sendo considerada como população-alvo da análise pacientes com CEC oral, com ou sem suspeita de metástases, sem limitação de idade ou sexo.

A perspectiva adotada foi a do SUS como pagador, sendo considerados os custos diretos médico-hospitalares relacionados ao diagnóstico da população-alvo do estudo. O teste índice considerado foi o PET-CT em conjunto com o radiofármaco 18F – FDG, os testes de referências foram as tecnologias “TC de pescoço + TC de tórax” ou “RM de pescoço + TC de tórax”. No estudo foi considerado que a probabilidade de acesso aos exames diagnósticos seriam as mesmas.

De igual maneira, o referido modelo foi desenhado para o horizonte temporal de 1 ano, sendo que desta maneira não foi aplicada taxa de desconto, conforme orientado nas Diretrizes Metodológicas – Diretrizes de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde. Considerando que, nos casos de neoplasia maligna de CEC oral, os linfonodos cervicais representam o primeiro sítio de acometimento da doença e, com menor ocorrência, os órgãos distantes, para esta AE foram consideradas as seguintes condutas clínicas:

- 1 - 18F-FDG PET-CT;
- 2 TC de pescoço+ TC de tórax; e
- 3 RM de pescoço + TC de tórax.

No Quadro 4 são dispostas as especificações adotadas para a análise de custo-efetividade.

Quadro 4 - Características do estudo de custo-efetividade adotado

População	Pacientes com CEC oral, com ou sem suspeita de metástases linfonodais cervicais e sistêmicas
Análise	Custo-efetividade
Modelo	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística univariada (Diagrama de Tornado) e probabilística (Monte Carlo de segunda ordem)
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Teste índice	PET-CT com 18F-FDG
Teste referência	Tomografia computadorizada de pescoço + tomografia computadorizada de tórax e ressonância magnética de pescoço + tomografia computadorizada de tórax
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não aplicada
Desfechos	Pacientes diagnosticados corretamente com metástase linfonodal e metástase pulmonar
Estimativas de custos	Custos diretos

Fonte: Elaborado pela autora.

8.2.2. PARÂMETROS DO MODELO

8.2.2.1. PARÂMETROS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Para o delineamento da análise foram utilizados os parâmetros estimados, obtidos por meio dos estudos encontradas nas buscas estruturadas realizadas. Os parâmetros clínicos da doença foram elencados de documentos de referência da Sociedade Brasileira de Oncologia, da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, e das DDT do Câncer de Cabeça e Pescoço, do Ministério da Saúde. Ainda foram consultados o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA- DATASUS) e Sistema de Informações Hospitalares (SIH-DATASUS). Por fim, para os parâmetros pertinentes a acurácia das tecnologias 18F-FGD PET-CT, TC e RM na detecção de pacientes com metástases linfonodais cervicais e sistêmicas foram considerados os dados epidemiológicos disponíveis nos artigos selecionados durante a busca.

8.2.2.2. Parâmetros de Custos

Para o delineamento dos parâmetros de custos das tecnologias avaliadas foi aplicada a perspectiva do SUS como pagador, no qual foram expressos os custos diretos do serviço público de saúde, sendo considerados os cobertos pelo Sistema. Para isto, foi considerada a técnica de macrocusteio ou *top down* para a composição dos custos.

Tendo em vista que na DDT de câncer de cabeça e pescoço, do Ministério da Saúde, é recomendado que pacientes com neoplasia confirmada sejam submetidos à avaliação da extensão do agravo por meio de TC ou RM de pescoço, para esta AE foram considerados o teste índice 18F-FDG PET-CT, objeto desta análise, e os testes diagnósticos de imagens convencionais apresentados na publicação. Desta maneira, este modelo representa apenas os custos dos exames de imagens realizados, sendo que suas estimativas foram obtidas a partir dos dados disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimento, Medicamentos e OPMS do SUS (SIGTAP).

8.3. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI), do inglês *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER), é uma medida que exprime o valor econômico comparativo de diferentes estratégias de cuidados à saúde [67], [77].

De acordo com o Ministério da Saúde (2008) [78], e representado a seguir, a RCEI é definida como a razão entre os custos de duas estratégias concorrentes e a diferença entre os desfechos (efetividade) das mesmas estratégias.

$$RCEI = \frac{(Custo da Alternativa A) - (Custo da Alternativa B)}{(Efetividade da Alternativa A) - (Efetividade da Alternativa B)}$$

Na AE, para que uma tecnologia seja recomendada em detrimento de outra, o RCEI pode ser comparado a um limiar de custo-efetividade [79].

Segundo o Instituto Nacional de Cardiologia (2022) [80], o limiar de custo efetividade (LCE) reflete o valor máximo que poderia ocasionar o impedimento de ofertas de outras tecnologias no SUS. É um parâmetro utilizado para melhorar a compreensão do impacto na eficiência de um sistema de saúde, por meio da incorporação de nova tecnologias [81].

Em 2022, a CONITEC aprovou a proposta de uso de LCE para as decisões de saúde, na qual foi considerado o valor de 1 PIB per capita de R\$ 40.000 por *Quality-Adjusted Life Years* (QALY), sendo passíveis de flexibilização em algumas situações específicas, como em caso de doenças raras e doenças pediátricas.

8.4. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A qualidade dos resultados de uma ACE está sujeita às diversas suposições que são aplicadas durante a realização do modelo econômico e envolve grau de incerteza, imprecisão e controvérsia metodológica quanto à estimativa das intervenções, composição dos custos, curso da doença, entre outros [78] e [82]. A análise de sensibilidade representa um método utilizado para representar e avaliar o nível de confiança associado à conclusão de uma AE e pode ser de variação única ou de múltiplas variações e determinísticas ou probabilísticas [83].

Comumente, as análises univariadas são executadas de forma determinística, por meio da delimitação exata de valores (mínimo e máximo) para os parâmetros, e a análise multivariadas, de forma probabilística, por meio da simulação de Monte Carlo de segunda ordem [83]. A análise de sensibilidade determinística (*one-way sensitivity*) consiste na avaliação do impacto que a variação de um parâmetro, dentro de um intervalo de confiança pré-estabelecido, poderá causar no final da AE e atua como um intervalo de confiança, onde existem valores maiores e menores que a medida de tendência [84], [85] e [86]. Seu objetivo é avaliar a influência dos parâmetros avaliados na RCEI e verificar a sensibilidade às mudanças paramétricas, sendo que frequentemente sua análise é plotada em um gráfico denominado diagrama de tornado [67], [84], [85] e [86].

Por sua vez, a análise de sensibilidade probabilística (*probabilistic sensitivity analysis* - PSA) consiste na variação probabilística multivariada simultânea dos valores dos parâmetros, entre a faixa de intervalo pré-estabelecido, como o intuito de

analisar o impacto dos mesmos no resultado da análise ^[67]. Nesta análise são utilizados diversos parâmetros que podem dificultar a sua interpretação e, de modo a mitigar este problema, é utilizada como estratégia a construção de cenários que permitem explorar o impacto da variação nos diferentes estados de saúde ^[67].

Neste estudo, para a efetiva comparação de custos e efetividades dos testes diagnósticos 18F-FDG PET-CT e de imagem convencionais, foi realizada a análise de sensibilidade determinística univariada, sendo que a magnitude da variação de cada parâmetro foi determinada com base em uma variação de $\pm 15\%$. Conjuntamente, foi efetivada a análise de sensibilidade probabilística e, para isto, foi realizada a especificação da distribuição para os valores de entrada do modelo e definida sua incerteza, de modo a propagar a distribuição sobre os valores esperados. De igual maneira, foi considerada a distribuição beta para as probabilidades que apresentavam variação de 0 a 1 e distribuição gama para as distribuições que apresentaram valores com variação de 0 a infinito.

Complementarmente, os resultados obtidos foram representados em gráficos de dispersão nos quais estavam dispostos os planos de custo-efetividade e a curva de aceitabilidade da avaliação.

9. RESULTADOS

9.1. RESULTADOS DA BUSCA

Por meio da estratégia de busca, aplicada nas diferentes bases, foi possível encontrar 1097 estudos. Após a análise, 319 estudos duplicados foram excluídos, resultando em um total de 778 artigos para a leitura de título e resumo.

Em seguida, após a leitura do título e resumo dos artigos triados, 685 foram excluídos por não estarem compatíveis com os critérios de inclusão, resultando no total de 93 artigos que foram encaminhados para a leitura completa.

Na etapa seguinte, após a aplicação dos critérios de elegibilidades, 87 estudos foram excluídos. Deste modo, os cinco artigos resultantes foram incluídos nesta revisão e para os quais foram aplicadas as etapas de extração de dados.

Elucida-se que nesta avaliação, idealmente, deveriam ser considerados os artigos nos quais a população total do estudo fosse submetida aos mesmos tipos de testes diagnósticos. Contudo, após exploração dos artigos obtidos, foi evidenciado que não existiam dados suficientes que permitissem realizar a limitação de estudos. Os resultados das buscas, a seleção dos estudos e os motivos de exclusão dos artigos encontrados são apresentados na Figura 3.

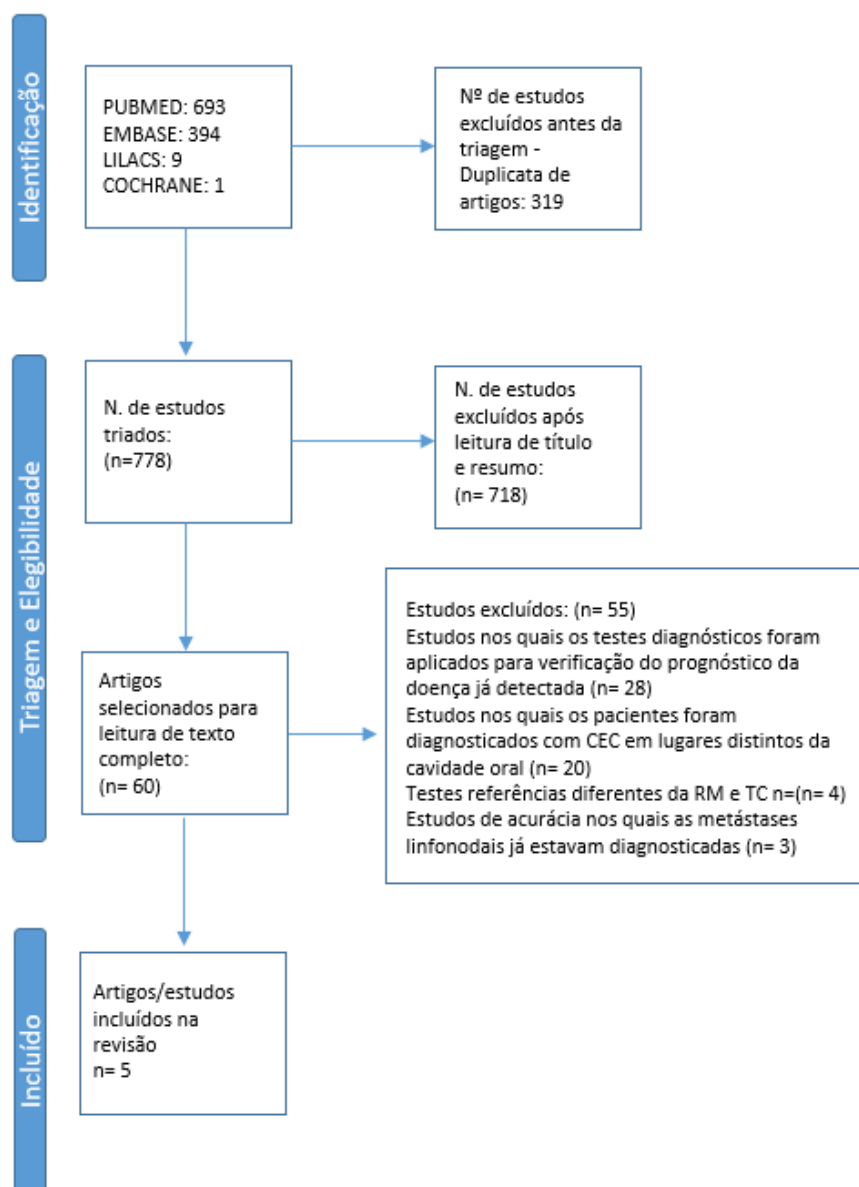


Figura 3 – Fluxograma de seleção de estudos
 Fonte: Elaborado pela autora

9.2. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

A partir das estratégias e critérios aplicados durante a busca e da leitura dos artigos, cinco estudos observacionais foram selecionados. No Quadro 5, são dispostos os referidos estudos e seus principais aspectos.

Autores/Ano	País	Tipo de estudo	n Total	Idade Média	Teste Índice e Isótopo	Comparador	Desfechos avaliados
Chauhan, et al, 2012 [6]	Índia	Prospectivo, observacional	49 pacientes F: 12 M: 37	59,45 (42-82)	18F-FDG- PET-CT	TC US	Sensibilidade, especificidade, VP, VN, FP, FN, VPN e VPP
Chaukar, et al, 2014 [86]			70 pacientes M:F 4,9:1	51 anos (29-71)	18F-FDG-PET-CT		Sensibilidade, especificidade, acurácia VP, VN, FP, FN, VPN e VPP
Schlittenbauer, et al, 2015 [87]	Alemanha		10 pacientes F:1 M: 9	61,3 anos (45 a 79 anos)	PET-RM	18FDG - PET-CT TC RM	Sensibilidade, especificidade
Mazzawi et al, 2017 [10]	Israel	Retrospectivo	93 pacientes M:F 49:44	63,2 anos (18-87)	18F-FDG-PET-CT	TC RM	Sensibilidade, especificidade, VN, VP, FN e FP
Laimer et al, 2020 [88]	Áustria	Retrospectivo	96 pacientes F: 37 (38,5%) e M: 59 (61,5%) 95 realizaram TC 64 realizaram RM 19 realizaram PET-CT 15 pacientes realizaram (RM e PET) 76 pacientes realizaram (US e TC) 13 pacientes realizaram (US, RM e PET) 56 pacientes realizara (US, TC e RM)	59,8 anos (32-87)	18F-FDG-PET-CT	TC US RM	Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, RVP, RVN

Fonte: Elaborado pela autora

Legenda: FN: Falso Negativo; FP: Falso Positivo VN: Verdadeiro Negativo; VP: Verdadeiro Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo; VPP: Valor Preditivo Positivo; RVP: Razão de Verossimilhança Positiva; RVN: Razão de Verossimilhança Negativa

9.3. MODELO

Para este modelo foram utilizados os dados epidemiológicos e desfechos em saúde encontrados por meio da revisão realizada e, a partir da leitura das informações, foram consultadas as referências de artigo, de modo a se obter o estudo original utilizado.

Na elaboração da árvore de decisão foi representada a realização dos exames de imagens para o estadiamento de pacientes com CEC oral. Como teste índice do estudo foi considerada a tecnologia PET-CT com 18F-FDG e, uma vez em que nos estudos encontrados e nas opiniões dos especialistas consultados não existiu consenso sobre qual seria o exame de imagem convencional (TC e RM) mais utilizado para a identificação de metástases cervicais regionais e sistêmica, as duas tecnologias foram consideradas como testes referências, acrescidas do exame TC de tórax.

Por fim, no modelo foram considerados os resultados de VP, FP, VN e FN de cada teste, estabelecidos por meio do estudo considerado. Na Figura 4 a árvore de decisão é representada.

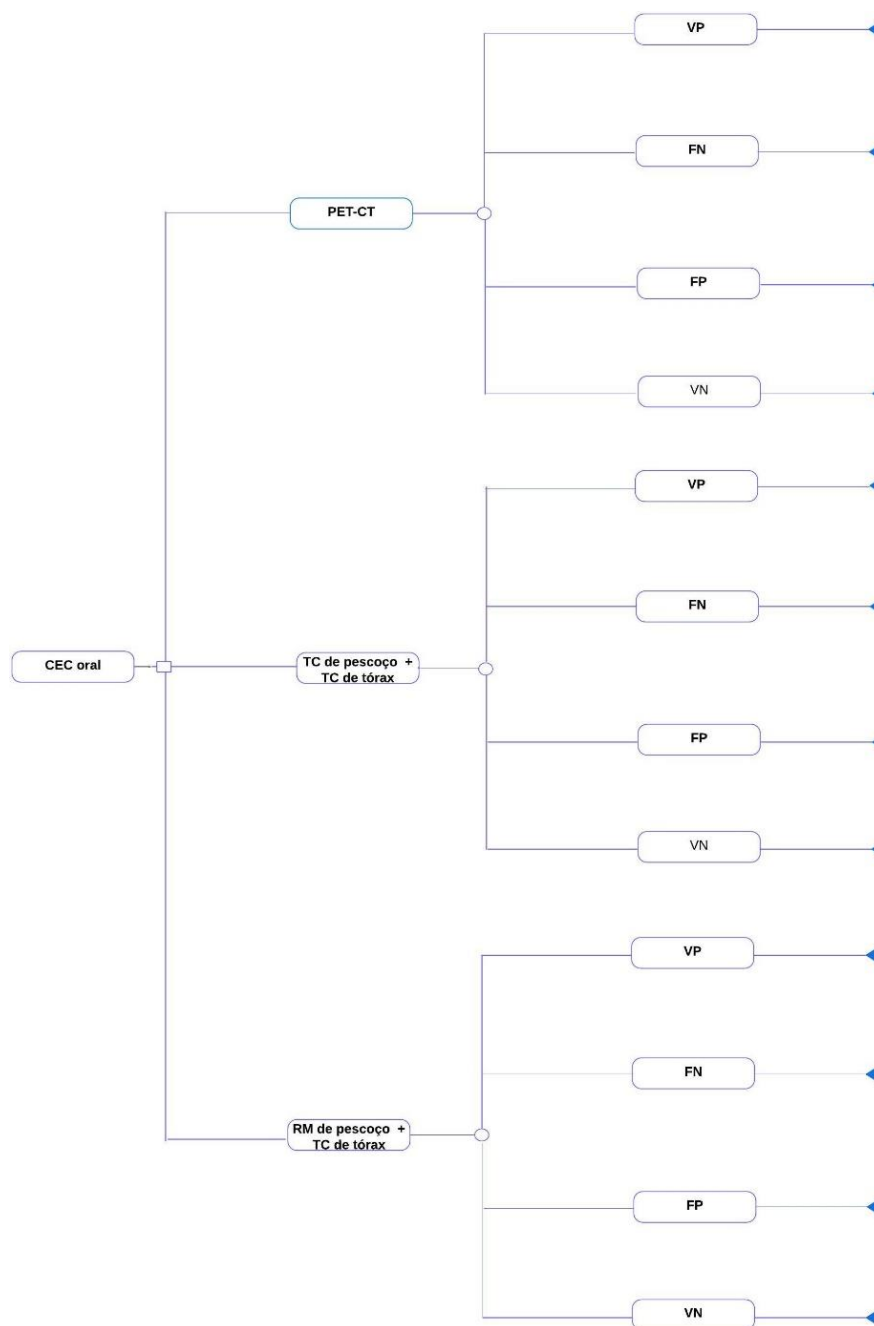


Figura 4 – Modelo da Avaliação Econômica
 Fonte: Elaborado pela autora

9.4. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

As informações tocantes à sensibilidade, especificidade, acurácia, VP, FP, VN, FN, VPP e VPN da técnica 18F-FDG PET-CT foram obtidos a partir do estudo de Haerle *et al.* Do mesmo modo, as informações concernentes aos testes TC de pescoço e RM de pescoço foram obtidas por meio do estudo de Mazzawi *et al.* e as relacionadas ao teste de TC de tórax foram elencadas por meio estudo de Mahajan *et al.*

Os dados pertinentes à prevalência da metástase linfonodal cervical em pacientes com CEC oral foram obtidos por meio do estudo Altuwajiri *et al.* e, para as metástases sistêmicas, foram considerados os indicadores dispostos no estudo de Yu *et al.* As informações acerca dos dados epidemiológicos e de desfechos em saúde utilizados neste modelo são apresentadas no Quadro 6.

Quadro 6 - Informações obtidas a partir dos estudos

Parâmetro	Valor Base	Valor Inferior	Valor Superior	Distribuição	Base de Dados
Prevalência de metástase linfonodal cervical	40%	34%	46%	Beta	Altuwajiri et. al, 2021 [40]
Prevalência de metástase pulmonar	9%	7,7	10%		Yu et al, 2024 [42]
Sensibilidade do PET-CT para detecção de metástase linfonodal cervical	80%	68%	92%		Mazzawi et al, 2017 ^[10]
Especificidade do PET-CT para detecção de metástase linfonodal cervical	80%	68%	92%		
Sensibilidade do TC de pescoço para a detecção de metástase linfonodal cervical	48%	41	55		
Especificidade do TC de pescoço para a detecção de metástase linfonodal cervical	76	65%	87%		
Sensibilidade do RM de pescoço para a detecção de metástase linfonodal cervical	44	37%	51%		
Especificidade do RM de pescoço para a detecção de metástase linfonodal cervical	70%	60%	81%		
Sensibilidade do PET-CT para detecção de MD	97%	82%	100%		Haerle et al, 2011 ^[89]
Especificidade do PET-CT para detecção de MD	95%	81%	100%		
Sensibilidade do TC de tórax para a detecção de MD (pulmão)	97%	82%	100%		Mahajan et al, 2023 ^[90]
Especificidade do TC de tórax para a detecção de MD (pulmão)	97%	82%	100%		

Fonte: Elaborado pela autora

9.5. VALORAÇÃO DOS CUSTOS

Para o detalhamento dos custos dos procedimentos foram utilizadas as informações do SIGTAP, e para isto, considerados como referências os valores do ano atual. No caso do teste PET-CT com radiofármaco 18F-FDG, tendo em vista que

ainda não existe procedimento aprovado para o seu uso para a detecção de metástases em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, foram considerados os valores referentes aos demais procedimentos existentes nos quais a técnica é aplicada, a saber: “Procedimento 02.06.01.009-5 – Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) - detecção de metástase hepática exclusiva potencialmente ressecável de câncer de colorretal; estadiamento do câncer pulmonar de células não pequenas e; estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento de linfomas.

Durante o estudo também foi discutida sobre a pertinência quanto à inclusão do custo de investimento das tecnologias utilizadas para o teste diagnóstico. Ainda, em casos nos quais fosse verificada a necessidade de considerar os valores dos equipamentos e seus acessórios, seriam consultados o Sistema de Informação e Gerenciamento de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS (SIGEM), do Fundo Nacional de Saúde (FNS), o Banco de Preços em Saúde (BPS) e do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Esclarece-se, entretanto, que tendo em vista que a tecnologia PET-CT já é aplicada em procedimentos existentes no SUS e disponibilizada nos estabelecimentos de saúde, o valor do equipamento não foi considerado.

Em seguida, para a composição dos custos das técnicas de imagens convencionais, foram utilizados os valores representados em três procedimentos distintos dispostos no SIGTAP: 02.06.01.005-2 - Tomografia Computadorizada do Pescoço, 02.07.01.003-0 - Ressonância Magnética de Coluna Cervical/Pescoço e 02.06.02.003-1 – Tomografia Computadorizada de Tórax.

As informações acerca dos custos utilizados neste modelo são apresentadas no Quadro 7.

Quadro 7- Dados de custos

Recurso (Procedimento)	Valor Base	Valor Inferior	Valor Superior	Distribuição	Base de dados
<p>02.06.01.009-5 - Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) Técnica de diagnóstico por imagens que usa marcadores radioativos para detectar processos bioquímicos tissulares, em combinação com a tomografia computadorizada, e que registra simultaneamente as imagens anatômicas e de atividade tissular em um único exame. Deve ser autorizada, conforme os critérios estabelecidos pelo ministério da saúde, para o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável; para a detecção de metástase(s) exclusivamente hepática(s) e potencialmente ressecável(eis) de câncer colorretal; e para o estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin.</p>	<p style="text-align: center;">R\$ 2.107, 22</p> <p>Serviço Ambulatorial: 2.107, 22 Total Ambulatorial: 2.107, 22 Serviço Hospitalar: 0,00 Serviço Profissional: 0,00 Total Hospitalar: 0,00</p>	<p>R\$ 1.791,14</p>	<p>R\$ 2.423,30</p>	<p>Gama</p>	<p>SIGTAP</p>
<p>02.06.01.005-2 - Tomografia computadorizada do pescoço Consiste no método de diagnóstico por imagem que através de cortes axiais proporciona estudo detalhado de diferentes estruturas das partes moles do pescoço inclusive laringe, faringe, tireoide, glândulas salivares e gânglios cervicais, facilitando a localização, detectando alterações muito pequenas nos tecidos, órgãos e outras estruturas e proporciona maior precisão nas intervenções clínicas e cirúrgicas.</p>	<p style="text-align: center;">R\$ 86,75</p> <p>Serviço Ambulatorial:86,75 Total Ambulatorial: 86,75 Serviço Hospitalar: 86,75 Serviço Profissional:0,00 Total Hospitalar: 86,75</p>	<p>R\$ 73,74</p>	<p>R\$ 99,76</p>		

Recurso (Procedimento)	Valor Base	Valor Inferior	Valor Superior	Distribuição	Base de dados
<p>02.07.01.003-0 - Ressonância magnética de coluna cervical/pescoço Consiste no exame para diagnóstico que gera imagens de alta definição dos órgãos de qualquer parte do interior do corpo humano, utilizando forte campo magnético e ondas de radio frequência. Não utiliza radiação. Este procedimento corresponde ao exame da coluna vertebral região cervical, inclusive pescoço, laringe, faringe, tireoide, glândulas salivares e gânglios cervicais, auxiliando a localização de lesões, detectando alterações muito pequenas nos tecidos, órgãos e outras estruturas e proporcionando maior precisão nas intervenções clínicas e cirúrgicas. Inclui angioressonancia dos vasos da região</p>	<p style="text-align: center;">R\$ 268,75</p> <p>Serviço Ambulatorial: 268,75 Total Ambulatorial: 268,75 Serviço Hospitalar: 268,75 Serviço Profissional: 0,00 Total Hospitalar: 268,75</p>	<p>R\$ 228,44</p>	<p>R\$ 309,06</p>	<p>Gama</p>	<p>SIGTAP</p>
<p>02.06.02.003-1 - Tomografia computadorizada de tórax Consiste no método de diagnóstico por imagem que através de cortes axiais proporciona estudo detalhado de diferentes estruturas do corpo humano, facilita a localização, detecta alterações muito pequenas em ossos, tecidos, órgãos e outras estruturas do corpo e proporciona maior precisão nas intervenções clínicas e cirúrgicas.</p>	<p style="text-align: center;">136,41</p> <p>Serviço Ambulatorial: 136,41 Total Ambulatorial: 136,41 Serviço Hospitalar: 136,41 Serviço Profissional:0,00 Total Hospitalar: 136,41</p>	<p>R\$ 115,95</p>	<p>R\$ 156,87</p>		

Fonte: Elaborado pela autora

9.6. ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL

9.6.1. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL

A partir da análise de custo efetividade incremental das técnicas para a detecção de metástases originárias de CEC oral, foi possível verificar que a estratégia “TC de pescoço + TC de tórax” apresentou uma efetividade de 0,69 e um custo de R\$ 113,00 para cada diagnóstico correto. Também, a conduta clínica “RM de pescoço + TC de tórax” apresentou valor incremental de R\$ 192,00, uma efetividade incremental de -0,02 e um RCEI de R\$ -10.834,20 para cada paciente diagnosticado corretamente, se caracterizando como uma estratégia dominada.

O método “18F-FDG PET-CT” apresentou efetividade incremental de 0,17, valor incremental de R\$ 1.994,00 e um RCEI de R\$ 11.672,83 para cada resultado correto, se mostrando uma estratégia não dominada. Na Tabela 1 são apresentados os custos, efetividades e RCEI das respectivas tecnologias por pacientes.

Quadro 8 – Dados de custo, efetividade e Razão de Custo Efetividade Incremental das tecnologias Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons e Tomografia Computadorizada

Estratégia	Custo*	Custo Increment.	Efetiv	Efetiv. Increment.	RCEI	Resultado
TC de pescoço + TC de tórax	113,00		0,69			Não Dominado
RM de pescoço + TC de tórax	304,00	192,00	0,67	-0,02	-10.834,20	Dominado
PET-CT	2.107, 00	1.994,00	0,86	0,17	11.672,83	Não Dominado

Fonte: Elaborado pela autora

*Valores em real

Na Figura 5 é apresentado o gráfico de análise de custo-efetividade das condutas clínicas “18F-FDG PET-CT”, “TC de pescoço + TC de tórax” e “RM de pescoço + TC de tórax”.

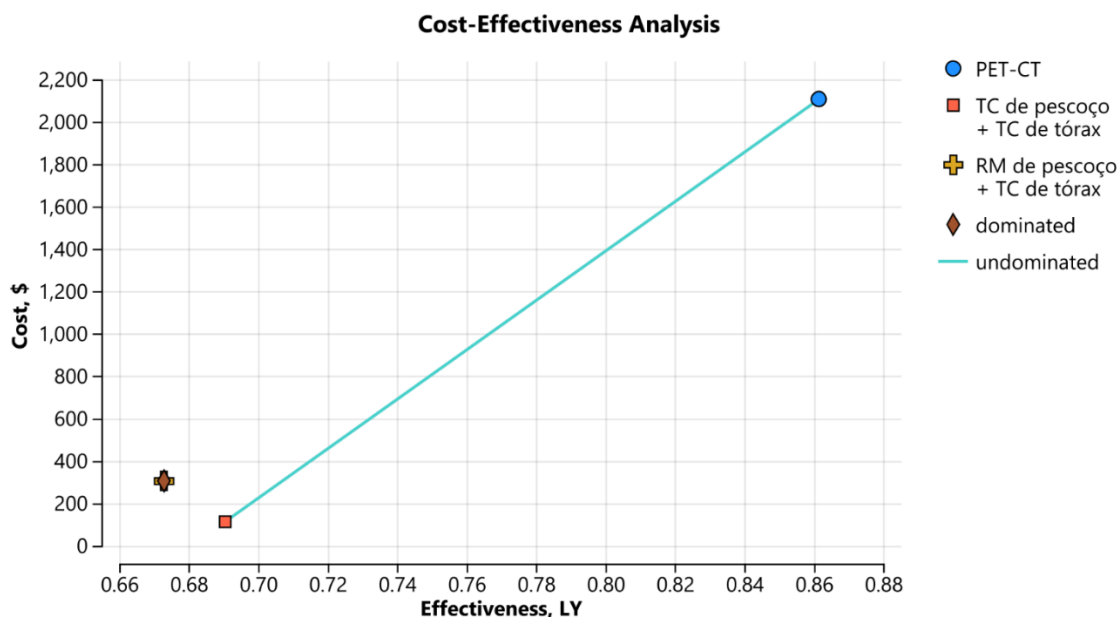


Figura 5 – Análise de custo-efetividade – resultado correto
 Fonte: Elaborado pela autora

Em complemento, no gráfico da curva de aceitabilidade, apresentado na Figura 6, foi evidenciado que a detecção de metástases linfonodais cervicais e sistêmicas provenientes de CEC oral, por meio do teste índice, se torna custo efetiva a partir da disposição a pagar de, aproximadamente, R\$ 12.000, 000. Por sua vez, a conduta clínica “TC de pescoço + TC de tórax” se torna menos custo efetiva a partir do aumento da disposição a pagar.

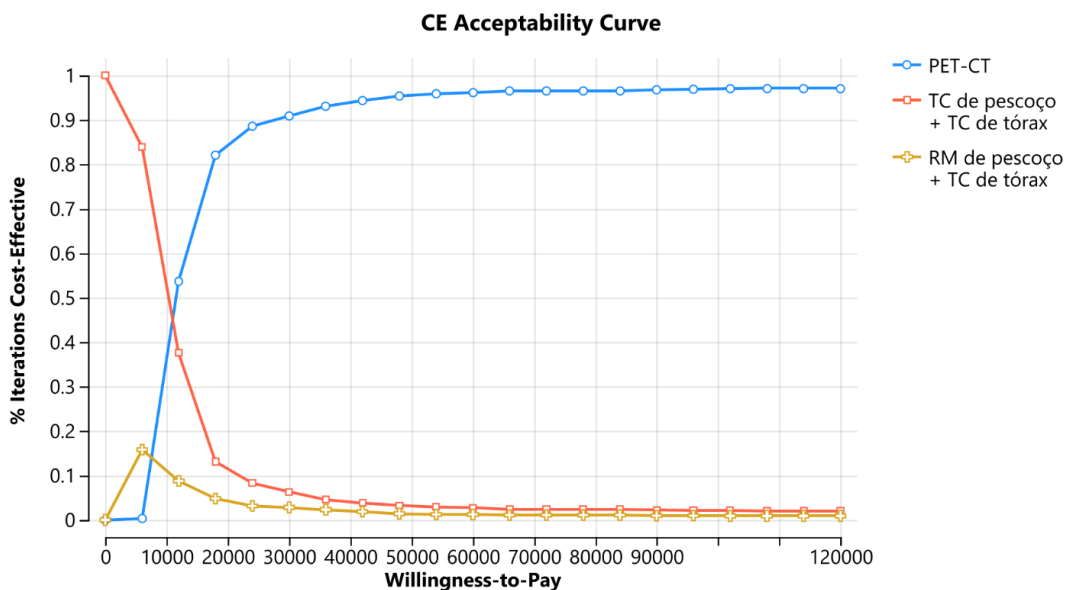


Figura 6 – Curva de aceitabilidade das estratégias do teste índice e dos testes de referências
 Fonte: Elaborado pela autora

9.6.2. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA

Na análise de sensibilidade determinística das estratégias “18F-FDG PET-CT” e “TC de pescoço + TC de tórax” os parâmetros que apresentaram maiores variações foram:

- 1- probabilidade de diagnóstico positivo do TC de pescoço para detecção de metástase linfonodal cervical;
- 2- custo do PET-CT;
- 3- probabilidade de resultado verdadeiro positivo do TC de pescoço para detecção de metástase linfonodal cervical;
- 4- probabilidade de resultado verdadeiro positivo do PET-CT para detecção de metástase à distância;
- 5- probabilidade de resultado falso positivo do PET CT para detecção de metástase à distância;
- 6- probabilidade do resultado verdadeiro positivo do TC de tórax para detecção de metástase à distância;
- 7- custo do TC de pescoço para detecção de metástase linfonodal cervical;
- 8- probabilidade de resultado falso positivo do TC de tórax para detecção de metástase à distância; e
- 9- custo TC de tórax

Na Figura 7 é apresentado o gráfico de tornado da avaliação.

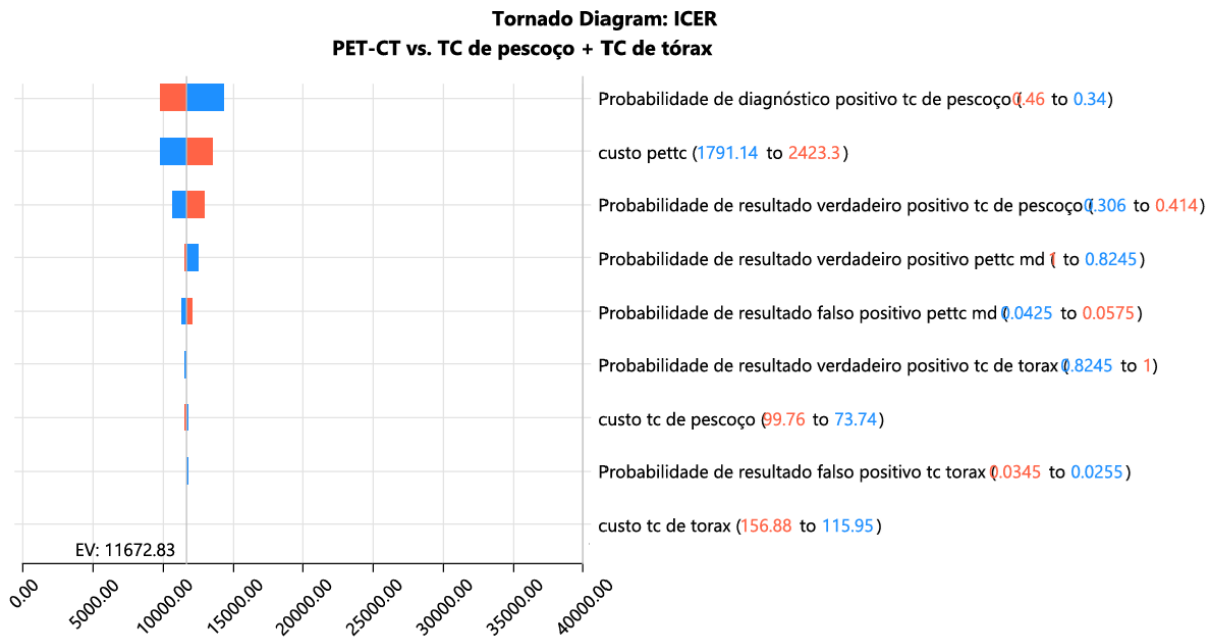


Figura 7 – Diagrama de tornado – 18F-FDG PET CT e TC de pesçoço + TC de tórax
Fonte: Elaborado pela autora

Ainda, na análise de sensibilidade determinística das estratégias “18F-FDG PET-CT” e “RM de pesçoço + TC de tórax” os parâmetros que apresentaram maiores variações foram:

- 1- probabilidade de diagnóstico positivo do RM de pesçoço para detecção de metástase linfonodal cervical;
- 2- custo do PET-CT;
- 3- probabilidade de resultado verdadeiro positivo do RM de pesçoço para detecção de metástase linfonodal cervical;
- 4- probabilidade de resultado verdadeiro positivo do PET-CT para detecção de metástase à distância;
- 5- probabilidade de resultado falso positivo do PET CT para detecção de metástase à distância;
- 6- custo do RM de pesçoço para detecção de metástase linfonodal cervical;
- 7- probabilidade do resultado verdadeiro positivo do TC de tórax para detecção de metástase à distância;
- 8- probabilidade do resultado falso positivo do TC de tórax para detecção de metástase à distância (pulmão);
- 9- probabilidade do resultado falso positivo do RM de pesçoço para detecção de metástase linfonodal cervical; e

10-custo do TC de tórax para a detecção para detecção de metástase à distância (pulmão);

Na Figura 8 é apresentado o gráfico de tornado da avaliação.

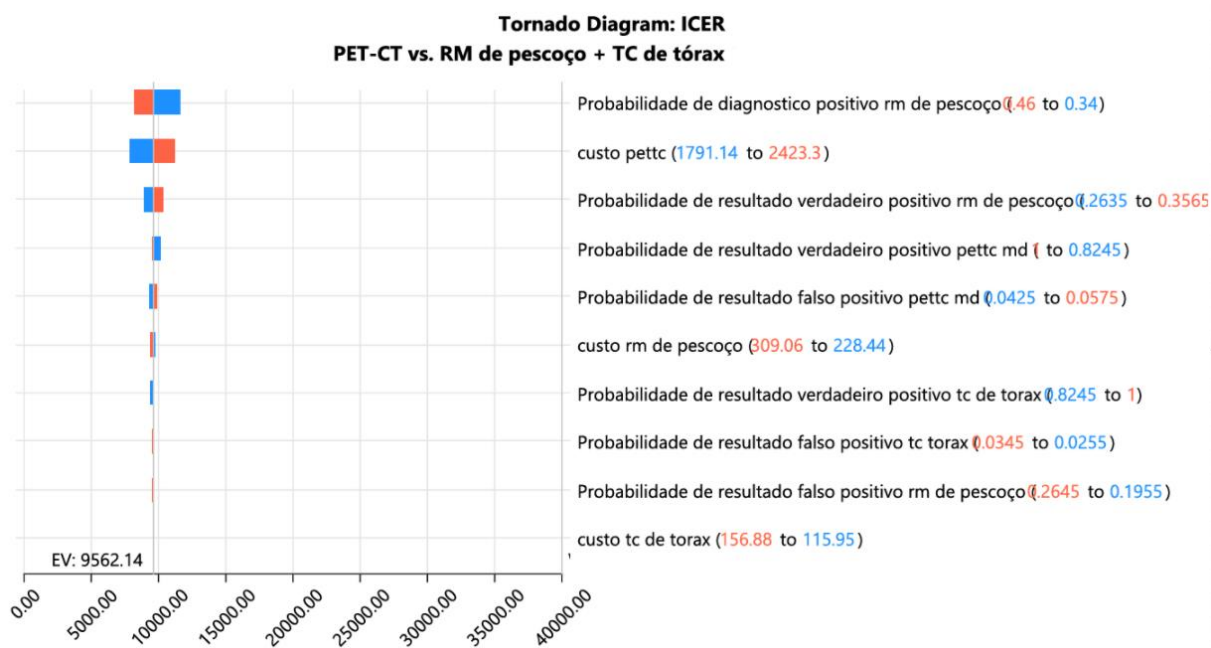


Figura 8 - Diagrama de tornado – 18F-FDG PET CT e RM de pescoço + TC de tórax
Fonte: Elaborado pela autora

9.6.3. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

Na análise de sensibilidade probabilística da estratégia “18F-FDG PET-CT”, em comparação com a técnica de “TC de pescoço+ TC de tórax”, para a detecção de metástases linfonodais cervicais e sistêmicas, foi observado que os resultados estão dispostos, em sua maioria, no quadrante superior direito. Nesta avaliação, em quase 98% das simulações realizadas, a estratégia “18F-FDG PET-CT” é mais efetiva e possui maior valor agregado para o diagnóstico correto de pacientes com CEC oral que o método “TC de pescoço+ TC de tórax”. Além disso, em 0,9% das simulações, a técnica híbrida se mostrou mais cara e mais efetiva que a estratégia convencional. Da mesma forma, apenas em 1,4 % das simulações realizadas, o teste “18F-FDG PET-CT” se mostrou como uma estratégia dominada, apresentando menor efetividade incremental e maior custo incremental para o diagnóstico correto de metástases linfonodais cervicais e à distância. Na Figura 9 é apresentado o gráfico de dispersão.

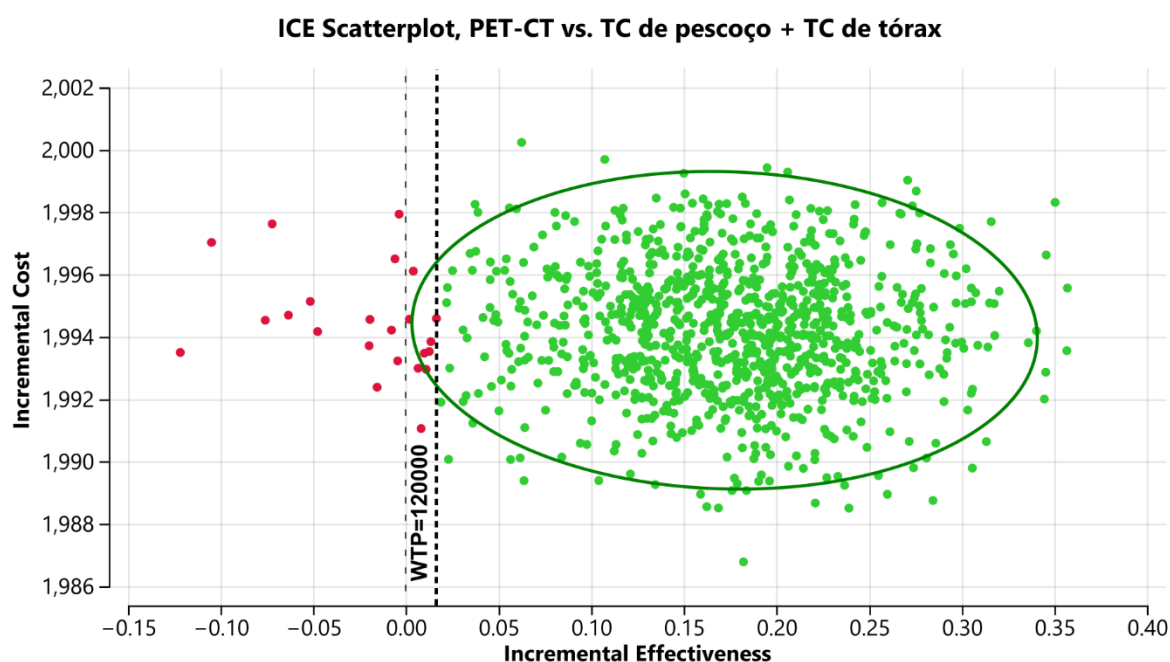


Figura 9 – Gráfico de dispersão – Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons x Tomografia Computadorizada de pescoço + Tomografia Computadorizada de tórax
 Fonte: Elaborado pela autora

Por fim, na análise de sensibilidade probabilística do método diagnóstico “18F-FDG PET-CT”, quando comparado com o método “RM de pescoço + TC de tórax”, foi observado que os seus resultados estão dispostos, majoritariamente, no quadrante superior direito. Na análise, em mais de 98% das simulações realizadas, a estratégia com a tecnologia híbrida apresentou-se mais efetiva e com maior valor agregado para o diagnóstico correto de pacientes com CEC oral e com suspeita de metástases linfonodais cervicais e à distância. Em 0,6% das simulações, a técnica apresentou maior efetividade e maior valor agregado para cada diagnóstico correto. Por fim, em apenas 1,2% das simulações o teste “18F-FDG PET-CT” apresentou menor efetividade e maior valor agregado, se caracterizando como uma estratégia dominada.

Na Figura 10 é apresentado o gráfico de dispersão da análise.

ICE Scatterplot, PET-CT vs. RM de pescoço + TC de tórax

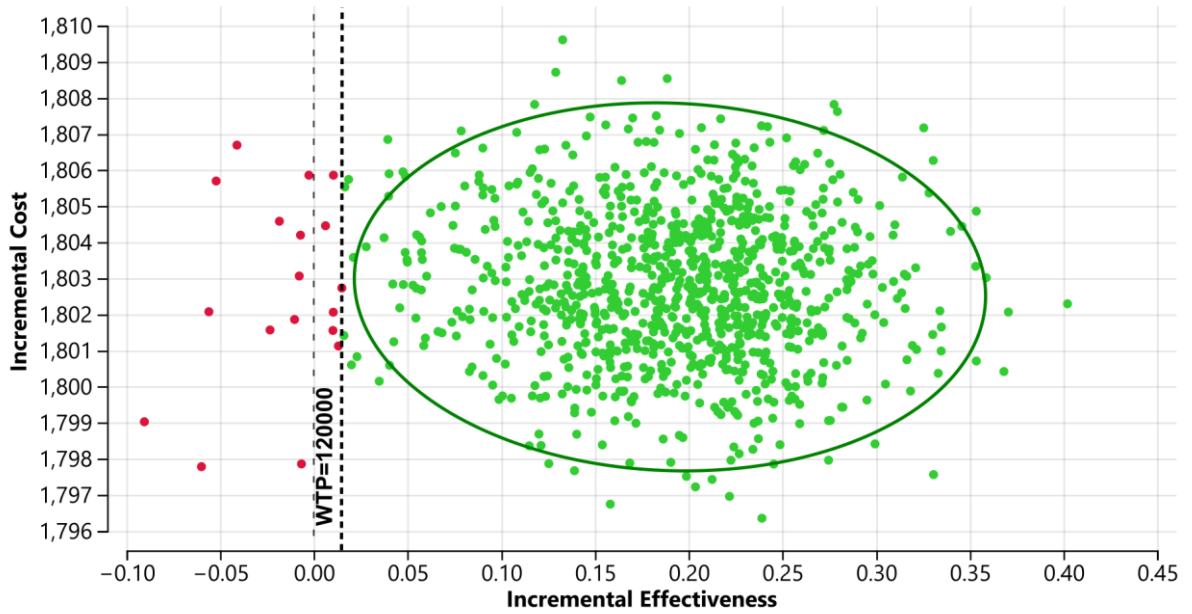


Figura 10 - Gráfico de dispersão – Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons x Ressonância Magnética de pescoço + Tomografia Computadorizada de tórax
Fonte: Elaborado pela autora

10. DISCUSSÃO

Esta AE é um estudo de custo-efetividade acerca da utilização da tecnologia 18F-FDG PET-CT para a identificação de metástases linfonodais cervicais e sistêmica em pacientes com CEC oral. Para esta avaliação, a população de interesse foi restrita a pacientes com CEC oral, com ou sem suspeita de metástase linfonodal e à distância. Dado que este é o tipo histopatológico mais comum na região da cabeça e pescoço e que o câncer de cavidade oral é uma das neoplasias mais prevalentes, com os linfonodos cervicais sendo o primeiro local de propagação e um fator de risco para metástases sistêmicas, foi assumido que, para esta análise, seriam utilizadas as seguintes condutas clínicas: “TC de pescoço +TC de tórax” e “RM de pescoço + TC de tórax”.

De igual modo, devido a capacidade do teste “18F-FDG PET-CT” de realizar a avaliação do corpo inteiro do paciente, salvo o sistema nervoso central, ainda que a o resultado (verdadeiro negativo ou falso negativo) evidenciasse a ausência de metástase regional, a varredura para a detecção de metástase à distância foi realizada concomitantemente. Em função disso, para esta estratégia foi considerado apenas o custo de um exame para a detecção de metástases regionais e sistêmicas do CEC oral.

De acordo com Chaukar *et al.* [86], a avaliação clínica isolada pode apresentar limitações no diagnóstico da doença, tornando essencial o uso de técnicas de imagem para aprimorar a precisão na detecção. Diversos estudos mostram a eficácia das técnicas de imagem no estadiamento de pacientes com CEC oral, destacando a especificidade e a sensibilidade dessas tecnologias na identificação de metástases.

Atualmente, as tecnologias TC e RM de pescoço são as técnicas mais utilizadas para a exploração clínica, por meio da avaliação pré-operatória do tumor primário e do estado cervical de pacientes com CEC oral [6]. Concomitantemente, a técnica de TC de tórax é amplamente caracterizada para a detecção de metástases à distância. Ademais, com o avanço das técnicas de imagem e o desenvolvimento do teste PET-CT, a detecção do tumor primário e a visualização de metástases regionais à distância se tornaram mais acuradas e específicas.

Ressalta-se a importância da correta detecção de metástases regionais e à distância de CEC oral, tendo em vista que o correto diagnóstico pode evitar que procedimentos desnecessários sejam realizados durante o tratamento de pacientes

em estágio avançado, por exemplo, ou mesmo possibilita que procedimentos mais invasivos sejam evitados, quando em casos de doenças iniciais. Assim, considerando a importância do correto estadiamento do CEC oral, para este estudo foi considerado como desfecho de saúde o correto diagnóstico de pacientes.

Algumas limitações foram observadas durante esta avaliação como, por exemplo, a ausência de ensaios clínicos randomizados ou de revisão sistemática que sumarizassem as variáveis de acurácia para o nosso estudo de custo-efetividade e a impossibilidade de sumarização dos resultados de sensibilidade e especificidade dos artigos analisados, tendo em vista a sua considerável heterogeneidade, resultante das diversas técnicas de testes e das características da população presente nos artigos. Observaram-se outras limitações acerca da ausência de estudos nacionais de acurácia, o que resultou na utilização de cinco estudos internacionais para esta AE, nos quais não são dispostas as características da população brasileira. Quanto aos desfechos em saúde analisados em nosso modelo, pondera-se sobre a utilização de desfecho substitutivo, o que dificulta a mensuração dos reais benefícios da técnica para o paciente.

Igualmente, salienta-se que nem todos os pacientes foram avaliados por todas as técnicas estudadas e, para isto, foi assumido como pressuposto que todos os pacientes teriam igual acesso aos testes em análise e que a sensibilidade e especificidade dos mesmos eram conhecidas e constantes. Devido às divergências presentes na literatura e entre os especialistas consultados sobre qual seria a técnica convencional mais utilizada para o diagnóstico de metástases linfonodal cervical, ambas as tecnologias foram consideradas nesta avaliação (TC e RM).

No âmbito de estudos de avaliação econômica, foram identificados artigos que analisaram a custo-efetividade da tecnologia híbrida para a detecção de CEC oral e de metástases locorregionais e à distância. Nestes estudos foi observada a superioridade do PET-CT no diagnóstico do agravo. Neste contexto, o artigo de Burian, *et al.* ^[91] comparou a custo-efetividade do PET-CT e das tecnologias TC pescoço e tórax e RM do pescoço para a detecção de metástases linfonodais cervicais e à distância de CEC oral. A avaliação, realizada no âmbito do sistema de saúde americano, identificou que o uso do 18F-FDG PET-CT como estratégia para o estadiamento N inicial do CEC oral apresentou maior custo-efetividade, em comparação com a condutas clínicas de TC de pescoço e tórax e RM de pescoço e TC

de tórax, de maneira similar ao demonstrado em nossa análise. O resultado da avaliação sugeriu que a técnica híbrida poderia ser aplicada para a redução de custos e aumento da efetividade no CEC oral.

Todavia, pondera-se que a realidade do sistema de saúde brasileiro difere do contexto do estudo, incluindo o perfil epidemiológico da doença, da população afetada e o acesso aos serviços de saúde, entre outros fatores, tornando imprescindível a realização do estudo em âmbito nacional, de modo a validar as técnicas propostas.

Os resultados da avaliação revelaram que a tecnologia 18F-FDG PET-CT se apresenta como custo-efetiva para o correto diagnóstico de pacientes com CEC oral, em comparação com as técnicas convencionais para a detecção, corroborando com os achados do estudo Burian *et al.* [91]. Também foi observado que a técnica RM se apresentou como uma tecnologia dominada e pouco custo-efetiva, quando comparada com as outras técnicas. Ressalta-se, entretanto, que novos estudos podem ser desenvolvidos, de modo a permitir a avaliação da tecnologia na propagação da abordagem terapêutica em doenças recidivas ou para avaliação do tratamento de pacientes, por exemplo.

Considerando que a tecnologia híbrida permite a visualização de todo o corpo do indivíduo, exceto o sistema nervoso central, suas vantagens são ampliadas. A técnica permite, em apenas um exame, realizar o estadiamento completo do paciente, identificando não apenas metástases regionais, mas também à distância, em órgãos como o pulmão, ossos, fígado e nódulos mediastinais. Essa abordagem diminui a necessidade de realizar estudos adicionais, o que aumenta potencialmente a custo-efetividade da tecnologia para o sistema de saúde. Em complemento, considerando que, em anos anteriores, outros procedimentos que incluíam a aplicação da estratégia 18F-FDG PET-CT foram incorporados ao Sistema, a sua disponibilidade e aplicabilidade no SUS é intensificada.

Por fim, observa-se que o surgimento de novas tecnologias híbridas, como a tomografia por emissão de pósitrons-ressonância magnética (PET-RM), representa um avanço significativo no estadiamento de pacientes com neoplasias malignas. Este equipamento híbrido combina as vantagens da PET e da ressonância magnética, oferecendo uma avaliação mais detalhada e com maior acurácia. Portanto, destaca-se a relevância de conduzir futuros estudos de ACE entre as técnicas híbridas."

11. CONCLUSÃO

Os resultados desta avaliação revelaram que a tecnologia 18F-FDG PET-CT apresenta custo-efetividade para o diagnóstico correto de pacientes com CEC oral, em comparação com as técnicas convencionais. Também foi observado que a conduta médica “RM de pescoço + TC de tórax” se caracterizou como uma tecnologia dominada e pouco custo-efetiva, quando comparada com as outras técnicas. Esta ACE demonstrou que a utilização da estratégia 18F-FDG PET-CT para a detecção de metástases linfonodais regionais e sistêmicas de CEC oral, em comparação com as estratégias convencionais utilizadas no SUS, apresenta maior acurácia e permite diagnósticos mais precisos, possibilitando a realização de tratamentos compatíveis com o estágio da neoplasia. Por fim, considerando que o equipamento já está disponível no SUS para outros procedimentos, sua incorporação se baseará na ampliação do uso do teste para os pacientes propostos nesta avaliação.

REFERÊNCIAS

1. Oncologia Clínica. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores de Cabeça e Pescoço [Internet]. 1st ed. Marchi P, Ferreira CG, Ferrari B, editors. 2023 [cited 10AD Jun]. Available from: <https://oc-academia.grupooncoclinicas.com/app/oc-teoc/tumores-de-cabeca-e-pescoco>.
2. Cancer factsheets [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2024 [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-cancers>.
3. Scuttill JAB, Pinedall M, Emerick Jr E, de Almeida ER. Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC): desvendando os mistérios do microambiente tumoral. Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas [Internet]. 2016 Jun [cited 2024 Jun 8];70(2). Available from: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-52762016000200010.
4. Martina Imbesi Bellantoni, Picciolo G, Pirrotta I, Irrera N, Vaccaro M, Vaccaro F, et al. Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: An Update of the Pharmacological Treatment. Biomedicines. 2023 Apr 7;11(4):1112–2.
5. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023 : Incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022 [Internet]. Coordenação de Ensino Serviço de Educação e Informação Técnico-científica Área de Edição e Produção de Materiais Técnico- -científicos, editor. 2022 [cited 2024 Jun 3]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>.
6. Chauhan A, Kulshrestha P, Kapoor S, Singh H, Jacob MJ, Patel M, et al. Comparison of PET/CT with conventional imaging modalities (USG, CECT) in evaluation of N0 neck in head and neck squamous cell carcinoma. Medical Journal Armed Forces India. 2012 Oct;68(4):322–7
7. Silva RFM da. A eficácia da técnica PET/CT na determinação precoce do câncer: uma revisão integrativa da literatura/ Effectiveness of the PET/CT technique in early cancer determination: an integrative literature review. Brazilian Journal of Development. 2021 Jul 6;7(7):66480–99.
8. Caetano R, Schluckebier LF, Bastos CRG, Silva RM da, Carneiro MP, Silva JWE da, et al. Análise dos custos do procedimento PET-TC com 18 F-FDG na perspectiva do SUS provedor: estudo em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro, Brasil. Cadernos de Saúde Pública [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Oct 19];30(2):379–92. Available from: <https://www.scielo.br/j/csp/a/pYqXcDKy49Vn5Fc6NPSxZVd/?lang=pt>.
9. Teymoortash A. Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. Werner1 JA, editor. GMS Current Topics

- in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2024 Jun 3];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3544246/>.
10. Mazzawi E, El-Naaj IA, Ghantous Y, Balan S, Sabo E, Rachmiel A, et al. Clinical significance of preoperative imaging in oral squamous cell carcinoma compared with lymph node status: a comparative retrospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [Internet]. 2017 Dec 11 [cited 2024 Mar 3];125(5):423–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396316/>.
11. Ministério da Saúde. Diagnóstico precoce é fundamental no tratamento do câncer de cabeça e pescoço [Internet]. Ministério da Saúde. 2022 [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/julho/diagnostico-precoce-e-fundamental-no-tratamento-do-cancer-de-cabeca-e-pescoco>.
12. Barsouk A, John Sukumar Aluru, Prashanth Rawla, Kalyan Saginala, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Medical Sciences*. 2023 Jun 13;11(2):42–2.
13. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 516, DE 17 DE JUNHO DE 2015 [Internet]. Jun 17, 2015. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt_cancercabecapescoco_2015.pdf.
14. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Situação do Câncer [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde; [cited 2022 Oct 12]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_br1.pdf.
15. Ministério da Saúde, Datasus. Painel - Oncologia - Brasil [Internet]. TAB NET. 2024 [cited 2024 Jun 17]. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def.
16. Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature reviews Disease primers* [Internet]. 2020 Nov 26;6(1):92. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00224-3>.
17. Disner E, SBCO. Câncer de cabeça e pescoço: tudo o que você precisa saber! [Internet]. SBCO. 2021. Available from: [Câncer de cabeça e pescoço: tudo o que você precisa saber! • SBCO](#).
18. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2018 Dec 6;144(8).
19. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Global Cancer Observatory - Lip, Oral Cavity [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2024 [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/1-lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>.

20. de Góis Filho JF, Storópoli E, Storópoli MCB, Basílio N da S, Monteiro C dos S. MANUAL DE CONDUTAS EM CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO [Internet].
21. Rapoport A, Kowalski L, Herter N, Brandão L, Walder F. Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Boca [Internet]. Associação Médica Brasileira. 2001 May [cited 2024 Jun 5]. Available from: <https://amb.org.br/files/BibliotecaAntiga/rastreamento-diagnostico-e-tratamento-do-cancer-de-boca.pdf>.
22. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–135a [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2023 [cited 2024 Jun 8]. Available from: [https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications by cancer site.pdf](https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf).
23. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Coordenação de Ensino - Serviço de Educação e Informação Técnico-científica Área de Edição e Produção de Materiais Técnico-científicos, editor. Instituto Nacional de Câncer ; 2022 [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-diagnostico-precoce-cancer-boca-2022.pdf>.
24. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Dec 8;17(24):9160.
25. Ferreira B, Pereira A, Karuza M, Veloso A, Emília. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/637/63711504008.pdf>.
26. Lawaetz M, Binderup T, Christensen A, Juhl K, Lelkaitis G, Lykke E, et al. Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) Expression and [64Cu]Cu-DOTA-AE105 uPAR-PET/CT in Patient-Derived Xenograft Models of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Molecular Imaging and Biology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Mar 3];25(6):1034–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37749438/>.
27. Instituto Nacional de Câncer. Carcinoma Epidermóide da Cabeça e Pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2001 Dec 28;47(4):361–76.
28. Sobin LH, Ch Wittekind, Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria De Atenção À Saúde. Instituto Nacional De Câncer. TNM : classificação de tumores malignos. Rio De Janeiro: Inca; 2004.
29. Campana I, Goiato M. TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO: EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO HEAD AND NECK TUMORS: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Revista Odontológica de Araçatuba* [Internet]. 2013;34(1):20–6. Available from: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/9fb425a2-3ef0-4328-a706-41338227bc85/content>.

30. Chammas MC, Lundberg JS, Juliano AG, Saito O de C, Marcelino ASZ, Cerri GG. Linfonodos cervicais: um dilema para o ultra-sonografista. *Radiologia Brasileira* [Internet]. 2004 Oct 1;37:357–64. Available from: <https://www.scielo.br/j/rb/a/MxpfNbqtrnCHjBLqYq9Zysy/?lang=pt>.
31. Tshering Vogel DW, Thoeny HC. Cross-sectional imaging in cancers of the head and neck: how we review and report. *Cancer Imaging*. 2016 Aug 3;16(1).
32. Ishibashi-Kanno N, Yamagata K, Hara T, Takaoka S, Fukuzawa S, Uchida F, et al. Prognostic prediction using maximum standardized uptake value ratio of lymph node-to-primary tumor in preoperative PET-CT for oral squamous cell carcinoma. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Mar 3];124(5):101489. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468785523001106?via%3Dihub>.
33. https://www.researchgate.net/figure/Lymph-node-compartments-of-the-neck-separated-into-levels-relevant-for-surgical_fig2_50989669s.
34. Zanela P. Acurácia da Tomografia Computadorizada no Diagnóstico de Metástases Regionais de Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço: Uma Revisão Narrativa de Literatura [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 14]. Available from: <https://repositorio.uces.br/xmlui/bitstream/handle/11338/9489/TCC%20Paola%20Zanela.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
35. Pisani P, Airoidi M, Allais A, Aluffi Valletti P, Battista M, Benazzo M, et al. Metastatic disease in head & neck oncology. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2020 Apr;40(SUPPL. 1):S1–86.
36. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Research* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2023 Apr 20];9:229. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194458/>.
37. Silva LAB da, Barbosa AK de A, Silva MEC da, Silva IPA da. Diagnóstico e tratamento de carcinoma epidermoide oral em paciente jovem – relato de caso. *Research, Society and Development*. 2021 Nov 3;10(14):e340101422225.
38. Chung MS, Choi YJ, Kim SO, Lee YS, Hong JY, Lee JH, et al. A Scoring System for Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Neuroradiology*. 2019 May 9;40(6):1049–54.
39. Köhler HF, Kowalski LP. O impacto do nível da metástase cervical no prognóstico dos pacientes com carcinoma epidermoide de cavidade oral. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2024 Mar 3];78:15–20. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/JzFKVtwBVmkvKhMvdid9ync/?lang=pt>.

40. Altuwaijri AA, Aldrees TM, Alessa MA. Prevalence of Metastasis and Involvement of Level IV and V in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Dec 7;13(12).
41. Wu LM, Xu JR, Liu MJ, Zhang XF, Hua J, Zheng J, et al. Value of magnetic resonance imaging for nodal staging in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Academic Radiology* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2024 Mar 3];19(3):331–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153656/>.
42. Yu D, Guo R, Zhu L. The risk and prognostic factors for lung metastases in oral squamous cell carcinoma: a population-based analysis of the SEER database. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery/Journal of stomatology oral & maxillofacial surgery* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Jun 27];125(3):101713–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468785523003348?via%3Dihub>.
43. ECRI Institute. CT Scanner [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.ecri.org>.
44. Arnaldo Prata Mourão. Tomografia computadorizada: tecnologias e aplicações. 2nd ed. Difusão Editora; 2017.
45. King AD. Multimodality imaging of head and neck cancer. *Cancer Imaging*. 2007 Oct 1;7(Special Issue A):S37–46.
46. ECRI Institute. Pet;Pet/Ct [Internet]. ECRI Institute. 2021 [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://www.ecri.org/>.
47. Griffeth LK. Use of Pet/Ct Scanning in Cancer Patients: Technical and Practical Considerations. *Baylor University Medical Center Proceedings* [Internet]. 2005 Oct [cited 2022 Sep 11];18(4):321–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1255942/>.
48. Kim Y, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Choi SH, Nam SY, et al. Chest radiography or chest CT plus head and neck CT versus 18F-FDG PET/CT for detection of distant metastasis and synchronous cancer in patients with head and neck cancer. *Oral Oncology* [Internet]. 2019 Jan [cited 2023 Feb 10];88:109–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616780/>.
49. King AD. Multimodality imaging of head and neck cancer. *Cancer Imaging* [Internet]. 2007 [cited 2024 Jun 7];7(Special Issue A):S37–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2733215/>.
50. Remco de Bree, Takes RP, Castelijns JA, Medina JE, Stoeckli SJ, Mancuso AA, et al. Advances in diagnostic modalities to detect occult lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Head & neck*. 2015 Dec 1;37(12):1829–39.
51. Lowe VJ, Duan F, Subramaniam RM, Sicks JD, Romanoff J, Bartel T, et al. Multicenter Trial of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose Positron Emission

Tomography/Computed Tomography Staging of Head and Neck Cancer and Negative Predictive Value and Surgical Impact in the N0 Neck: Results From ACRIN 6685. *Journal of clinical oncology* [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2024 Jun 9];37(20):1704–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6638599/>.

52. Montero PH, Patel SG. Cancer of the Oral Cavity. *Surgical Oncology Clinics of North America* [Internet]. 2015 Jul [cited 2024 Jun 2];24(3):491–508. Available from: [https://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207\(15\)00031-9/pdf](https://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207(15)00031-9/pdf).

53. D’Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Aug 6 [cited 2024 Jun 12];373(6):521–9. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506007?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov.

54. Morand GB, Huellner MW. Improved diagnostic accuracy of hybrid positron emission tomography (PET) with tumor-specific radiotracer for head and neck squamous cell carcinoma staging. *Translational cancer research* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Mar 3];12(3):676–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10080303/#r19>.

55. Ministério da Saúde , Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES, Instituto Nacional de Câncer – INCA , Superintendência Estadual do Ministério da Saúde no Rio de Janeiro – SEMS/RJ . Protocolo Unificado para o Tratamento das Neoplasias Malignas não Hematológicas [Internet]. INCA. 2022 Feb [cited 2024 Jun 13] p. 1–185. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/protocolo_unifica_do_neoplasias_malignas_nao_hematologicas_fevereiro_2022.pdf.

56. Goodman CS. HTA 101 INTRODUCTION TO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT [Internet]. National Library of Medicine. National Library of Medicine; 2014 [cited 2023 Sep 21] p. 218. Available from: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf.

57. Health technology assessment - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. www.paho.org. Available from: <https://www.paho.org/en/topics/health-technology-assessment>.

58. Mulligan K, Lakdawalla D, Neumann PJ, Wilensky GR, Goldman DP, Katz RJ, et al. Health Technology Assessment for the U.S. Healthcare System - A White Paper From the USC Schaeffer Center - Aspen Institute Advisory Panel On Health Technology Assessment in the U.S [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 1]. Available from: https://healthpolicy.usc.edu/wp-content/uploads/2020/02/Health_Technology_Assessment_for_the_U.S..pdf.

59. Ministério da Saúde. Avaliação de Tecnologias em Saúde Ferramentas para a Gestão do SUS [Internet]. 1st ed. Editora MS, editor. 2009. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf.

60. Capucho HC, Salomon FCR, Vidal AT, Louly PG, Canuto VC, Petramale CA. Incorporação de Tecnologias em Saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde . Boletim do Instituto de Saúde (Impresso) /. 2012 Jun;13(3):215–22.
61. World Health Organization 2. Health technology assessment of medical devices WHO Medical device technical series [Internet]. 2011 [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44564/9789241501361-eng.pdf?sequence=1>.
62. Ministério da Saúde. Histórico institucional [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. 2022 [cited 2022 Oct 8]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/aceso-a-informacao/institucional/historico-institucional>.
63. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment [Internet]. INAHTA. 2020 [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.inahta.org/>.
64. CONITEC. Conheça a Conitec [Internet]. Ministério da Saúde. 2022 [cited 2024 Mar 4]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/a-comissao/conheca-a-conitec>.
65. Fluxo de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/fluxo-de-incorporacao-de-tecnologias-no-sus>.
66. Santos VCC. As análises econômicas na incorporação de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira” [Internet] [Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre Modalidade Profissional em Saúde Pública.]. Hasenclever L, editor. [Fundação Oswaldo Cruz]; 2010 [cited 2022 Oct 2]. p. 132. Available from: https://bvssp.icict.fiocruz.br/pdf/25775_santosvccm.pdf.
67. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Editora MS, editor. Ministério da Saúde; 2014 [cited 2022 Oct 1]. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
68. Biblioteca Virtual em Saúde. vitrinas [Internet]. BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. 2020 [cited 2022 Oct 15]. Available from: https://economia.sau.gov.br/bvs/vitrinas/post_vitrines/avaliacao-economica-em-sau/#:~:text=An%C3%A1lise%20de%20Custo-Minimiza%C3%A7%C3%A3o.
69. Nunes da Silva E, Tolentino Silva M, Gomes Pereira M. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. Epidemiologia e Serviços de Saúde [Internet]. 2016 Jan [cited 2022 Oct 15];25(1):1–10. Available from: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000100023.

70. Antonini Ribeiro R, Lavanholi Neyeloff J, Itria A, Cristina Canuto Santos V, Manso de Mello Vianna C, Nunes da Silva E, et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* [Internet]. 2016 Dec [cited 2022 Oct 10];8(3):174–84. Available from: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/40401/ve_Rodrigo_Ribeiro_etal.pdf?sequence=2&isAllowed=y.
71. National Library of Medicine. PubMed Labs [Internet]. PubMed Labs. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
72. Embase [Internet]. Embase.com. 2021. Available from: <https://www.embase.com/>.
73. LILACS [Internet]. Available from: <https://lilacs.bvsalud.org/>.
74. Cochrane Reviews [Internet]. Cochrane Library. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/>.
75. Rayyan [Internet]. rayyan.ai. Available from: https://rayyan.ai/users/sign_in.
76. Coelho De Soárez P, Soares M, Dutilh Novaes H. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. 2013 Apr 10 [cited 2022 Oct 10];4209–22. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/yxgWBp4ccG8qsvmMBBrNTYB/?format=pdf&lang=pt>;
77. York Health Economics Consortium. Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) [Internet]. YHEC - York Health Economics Consortium. 2016. Available from: <https://yhec.co.uk/glossary/incremental-cost-effectiveness-ratio-icer/>.
78. Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva. Avaliação Econômica em Saúde - Desafios para gestão no Sistema Único de Saúde [Internet]. 1st ed. Editora do Ministério da Saúde, editor. Ministério da Saúde; 2008 [cited 2022 Nov 9]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_desafios_gestao_sus.pdf.
79. Santos AS, Ruas CM. Limiares de Custo-Efetividade: Métodos para a Definição e Casos ao Redor do Mundo. 2018 Mar 18 [cited 2024 Mar 7]; Available from: <https://www.htanalyze.com/blog/limiar4/#:~:text=O%20principal%20desfecho%20de%20uma,terap%C3%AAutica2%2C%204%2D7>.
80. Instituto Nacional de Cardiologia [Internet]. Saude.gov.br. 2022 [cited 2024 Mar 8]. Available from: <https://inc.saude.gov.br/htm/noticia52.htm#:~:text=Um%20limiar%20de%20custohttps://inc.saude.gov.br/htm/noticia52.htm - :~:text=Um%20limiar%20de%20custo-efetividade>

81. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. O Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sus. 2022.
82. Prestes IV. Implementação de Análise de Custo Efetividade no R [Internet] [Dissertação de Mestrado]. Camey SA, editor. [Universidade Federal do Rio Grande do Sul]; 2013 [cited 2024 Feb 20]. p. 94. Available from: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/194580/000879253.pdf>.
83. Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. Arquivos de Gastroenterologia [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Jun 9];47(4):329–33. Available from: <https://www.scielo.br/j/ag/a/XMCBx7ybCbs7FYBxrcvwYCS/>.
84. Bonan LFS. Avaliações de Tecnologias em Saúde para o Câncer de Pulmão no Brasil – Abordagem Descritiva e Prática [Tese de Mestrado]. Ferreira CG, editor. [INCA]; 2015. p. 126.
85. Riveros B, Rosim M, Pedro G, Lucchetta R, Nita M. Análise de custo-efetividade e a análise de sensibilidade, um roteiro para execução de uma abordagem probabilística: Introdução à análise de sensibilidade probabilística (Parte I). Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia. 2016 Dec;1(2):33–8.
86. Chaukar D, Dandekar M, Kane S, Arya S, Purandare N, Rangarajan V, et al. Relative value of ultrasound, computed tomography and positron emission tomography imaging in the clinically node-negative neck in oral cancer. Asia-Pacific journal of clinical oncology. 2014 Aug 17;12(2):e332–8.
87. Schlittenbauer T, Zeilinger M, Nkenke E, Kreißel S, Wurm MC, Lell M, et al. Positron emission tomography–computed tomography versus positron emission tomography–magnetic resonance imaging for diagnosis of oral squamous cell carcinoma: A pilot study. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 May 11];43(10):2129–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S101051821500308X?via%3DiHub>.
88. Laimer J, Lauinger A, Steinmassl O, Offermanns V, Grams AE, Zelger B, et al. Cervical Lymph Node Metastases in Oral Squamous Cell Carcinoma-How Much Imaging Do We Need? Diagnostics (Basel, Switzerland) [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2024 Mar 6];10(4):199. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252409/>.
89. Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, Hany TF, Stoeckli SJ. The value of 18F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncology [Internet]. 2011 Jul;47(7):653–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837511001886?via%3DiHub>.
90. Mahajan A, Shukla S, Nandi D, Sable N, Suman Kumar Ankathi, Richa Vaish, et al. CT-Based Screening for Pulmonary Metastases in Head and Neck Squamous

Cell Cancers: Diagnostic Accuracy and Cost Comparison with PET-CECT. Indian journal of surgical oncology [Internet]. 2023 Jul 10 [cited 2024 Jun 21];14(4):881–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38187855/>.

91. Burian E, Palla B, Callahan N, Pyka T, Wolff C, Claudio, et al. Comparison of CT, MRI, and F-18 FDG PET/CT for initial N-staging of oral squamous cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis. European journal of nuclear medicine and molecular imaging (Print). 2022 May 24;49(11):3870–7.

APÊNDICE A – TERMOS UTILIZADOS PARA A ELABORAÇÃO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA

Termo	Descritores MESH	Medline	Embase	Lilacs	The Cochrane Library
PET-CT	Positron Emission Tomography Computed Tomography	PET-CT Scan.ti,ab. PET-CT Scan.ti,ab. PET-CT Scans.ti,ab. Scan, PET-CT.ti,ab. Scans, PET-CT.ti,ab. PET CT Scan.ti,ab. CT Scan, PET.ti,ab. CT Scans, PET.ti,ab. PET CT Scans.ti,ab. Scan, PET CT.ti,ab. Scans, PET CT.ti,ab. CT PET.ti,ab. Positron Emission Tomography-Computed Tomography.ti,ab. PET-CT.ti,ab. CT PET Scan.ti,ab. CT PET Scans.ti,ab. PET Scan, CT.ti,ab. PET Scans, CT.ti,ab. Scan, CT PET.ti,ab. Scans, CT PET.ti,ab	Scanner PET-CT'/exp OR 'Scanner PET-CT' OR 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'positron emission tomography-computed tomography' OR 'PET-CT scanner'/exp OR 'PET-CT scanner' OR 'PET-CT Scan' OR 'PET-CT Scans' OR 'Scan, PET-CT' OR 'Scans, PET-CT' OR 'PET CT Scan' OR 'CT Scan, PET' OR 'CT Scans, PET' OR 'PET CT Scans' OR 'Scan, PET CT' OR 'Scans, PET CT' OR 'CT PET' OR 'Positron Emission Tomography-Computed Tomography' OR 'PET-CT' OR 'CT PET Scan' OR 'CT PET Scans' OR 'PET Scan, CT' OR 'PET Scans, CT' OR 'Scan, CT PET' OR 'Scans, CT PET'.	PET-CT Scan PET-CT Scans Scan, PET-CT Scans, PET-CT PET CT Scan CT Scan, PET CT Scans, PET CT Scans Scan, PET CT Scans, PET CT CT PET Positron Emission Tomography-Computed Tomography PET-CT CT PET Scan CT PET Scans PET Scan, CT PET Scans, CT Scan, CT PET Scans, CT PET	"PET-CT Scan" "PET-CT Scans" "Scan, PET-CT" "Scans, PET-CT" "PET CT Scan" "CT Scan, PET" "CT Scans, PET" "PET CT Scans" "Scan, PET CT" "Scans, PET CT" "CT PET" "Positron Emission Tomography-Computed Tomography" "PET-CT" "CT PET Scan" "CT PET Scans" "PET Scan, CT" "PET Scans, CT" "Scan, CT PET" "Scans, CT PET"
Termo	Descritores MESH	Medline	Embase	Lilacs	The Cochrane Library

FDG	Fluorodeoxyglucose F18	F18, Fluorodeoxyglucose.ti,ab. 18F-FDG.ti,ab. Fluorodeoxyglucose F 18.ti,ab. F 18, Fluorodeoxyglucose.ti,ab. Fludeoxyglucose F 18.ti,ab. "F 18, Fludeoxyglucose.ti,ab. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose.ti,ab. Fluorine 18 fluorodeoxyglucose.ti,ab. 18F Fluorodeoxyglucose.ti,ab. Fluorodeoxyglucose, 18F.ti,ab. 18FDG.ti,ab. 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose.ti,ab. 2 Fluoro 2 deoxy D glucose.ti,ab. 2-Fluoro-2-deoxyglucose.ti,ab. 2 Fluoro 2 deoxyglucose.ti,ab.	fluorodeoxyglucose f 18'/exp OR 'fluorodeoxyglucose f 18' OR 'F18, Fluorodeoxyglucose' OR '18F-FDG' OR 'Fluorodeoxyglucose F 18' OR 'F 18, Fluorodeoxyglucose' OR 'Fludeoxyglucose F 18' OR 'F 18, Fludeoxyglucose' OR 'Fluorine-18-fluorodeoxyglucose' OR 'Fluorine 18 fluorodeoxyglucose' OR '18F Fluorodeoxyglucose' OR 'Fluorodeoxyglucose, 18F' OR '18FDG' OR '2-Fluoro-2- deoxy-D-glucose' OR '2 Fluoro 2 deoxy D glucose' OR '2-Fluoro-2-deoxyglucose' OR '2 Fluoro 2 deoxyglucose'	F18, Fluorodeoxyglucose 18F-FDG Fluorodeoxyglucose F 18 F 18, Fluorodeoxyglucose Fludeoxyglucose F 18 F 18, Fludeoxyglucose Fluorine-18-fluorodeoxyglucose Fluorine 18 fluorodeoxyglucose 18F Fluorodeoxyglucose Fluorodeoxyglucose, 18F 18FDG 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose 2 Fluoro 2 deoxy D glucose 2-Fluoro-2-deoxyglucose 2 Fluoro 2 deoxyglucose	"F18, Fluorodeoxyglucose" "18F-FDG" "Fluorodeoxyglucose F 18" "F 18, Fluorodeoxyglucose" "Fludeoxyglucose F 18" "F 18, Fludeoxyglucose" "Fluorine-18- fluorodeoxyglucose" "Fluorine 18 fluorodeoxyglucose" "18F Fluorodeoxyglucose" "Fluorodeoxyglucose, 18F" "18FDG" "2-Fluoro-2-deoxy-D- glucose" "2 Fluoro 2 deoxy D glucose" "2-Fluoro-2- deoxyglucose" "2 Fluoro 2 deoxyglucose"
Termo	Descritores MESH	Medline	Embase	Lilacs	The Cochrane Library

Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço	Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck	Head And Neck Squamous Cell Carcinomas.ti,ab. Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck.ti,ab. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.ti,ab. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.ti,ab. HNSCC.ti,ab. Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck.ti,ab. Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma.ti,ab. Oral Squamous Cell Carcinoma.ti,ab. Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma.ti,ab. Oral Squamous Cell Carcinomas.ti,ab. Squamous Cell Carcinoma of the Mouth.ti,ab. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma.ti,ab.	head and neck squamous cell carcinoma'/exp OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR 'mouth squamous cell carcinoma'/exp OR 'mouth squamous cell carcinoma' OR 'oropharynx squamous cell carcinoma'/exp OR 'oropharynx squamous cell carcinoma' OR 'Head And Neck Squamous Cell Carcinomas' OR 'Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck' OR 'Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck' OR 'Head and Neck Squamous Cell Carcinoma' OR 'HNSCC' OR 'Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck' OR 'Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma' OR 'Oral Squamous Cell Carcinoma' OR 'Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma' OR 'Oral Squamous Cell Carcinomas' OR 'Squamous Cell Carcinoma of the Mouth' OR 'Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma'	Head And Neck Squamous Cell Carcinomas Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Head and Neck Squamous Cell Carcinoma HNSCC Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma Oral Squamous Cell Carcinoma Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Oral Squamous Cell Carcinomas Squamous Cell Carcinoma of the Mouth Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma	"Head And Neck Squamous Cell Carcinomas" "Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck" "Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck" "Head and Neck Squamous Cell Carcinoma" "HNSCC" "Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck" "Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma" "Oral Squamous Cell Carcinoma" "Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma" "Oral Squamous Cell Carcinomas" "Squamous Cell Carcinoma of the Mouth" "Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma"
Termo	Descritores MESH	Medline	Embase	Lilacs	The Cochrane Library

Sensibilidade	sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic* [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]	di.fs. OR predict:.tw. OR specificity.tw.		
---------------	---	---	--	--

APÊNDICE B – ESTRATÉGIA DE BUSCA

Base de Dados	Estratégia	Quantitativo
---------------	------------	--------------

Embase	('head and neck squamous cell carcinoma'/exp OR 'mouth squamous cell carcinoma'/exp OR 'mouth squamous cell carcinoma' OR 'oropharynx squamous cell carcinoma'/exp OR 'oropharynx squamous cell carcinoma' OR 'head and neck squamous cell carcinomas' OR 'squamous cell carcinoma, head and neck' OR 'squamous cell carcinoma of the head and neck' OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR 'hnscc' OR 'carcinoma, squamous cell of head and neck' OR 'oral tongue squamous cell carcinoma' OR 'oral squamous cell carcinoma' OR 'oral cavity squamous cell carcinoma' OR 'oral squamous cell carcinomas' OR 'squamous cell carcinoma of the mouth' OR 'oropharyngeal squamous cell carcinoma') AND ('scanner pet-ct' OR 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'pet-ct scanner'/exp OR 'pet-ct scanner' OR 'pet-ct scan' OR 'pet-ct scans' OR 'scan, pet-ct' OR 'scans, pet-ct' OR 'pet ct scan' OR 'ct scan, pet' OR 'ct scans, pet' OR 'pet ct scans' OR 'scan, pet ct' OR 'scans, pet ct' OR 'ct pet' OR 'positron emission tomography-computed tomography' OR 'pet-ct' OR 'ct pet scan' OR 'ct pet scans' OR 'pet scan, ct' OR 'pet scans, ct' OR 'scan, ct pet' OR 'scans, ct pet' OR 'fluorodeoxyglucose f 18'/exp OR 'f18, fluorodeoxyglucose' OR '18f-fdg' OR 'fluorodeoxyglucose f 18' OR 'f 18, fluorodeoxyglucose' OR 'fludeoxyglucose f 18' OR 'f 18, fludeoxyglucose' OR 'fluorine-18-fluorodeoxyglucose' OR 'fluorine 18 fluorodeoxyglucose' OR '18f fluorodeoxyglucose' OR 'fluorodeoxyglucose, 18f' OR '18fdg' OR '2-fluoro-2-deoxy-d-glucose' OR '2 fluoro 2 deoxy d glucose' OR '2-fluoro-2-deoxyglucose' OR '2 fluoro 2 deoxyglucose') AND ('diagnostic' OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'sensitiv*')	394 estudos
Lilacs	((((mh:("Positron Emission Tomography Computed Tomography")) OR ("Positron Emission Tomography Computed Tomography")) OR ("PET-CT Scan" OR "PET-CT Scans" OR "Scan, PET-CT" OR "Scans, PET-CT" OR "PET CT Scan" OR "PET CT Scan" OR "CT Scan, PET" OR "CT Scans, PET" OR "PET CT Scans" OR "Scan, PET CT" OR "Scans, PET CT" OR "CT PET" OR "Positron Emission Tomography-Computed Tomography" OR "PET-CT" OR "CT PET Scan" OR "CT PET Scans" OR "PET Scan, CT" OR "PET Scans, CT" OR "Scan, CT PET" OR "Scans, CT PET")) OR (mh:("Fluorodeoxyglucose F18")) OR ("Fluorodeoxyglucose F18") OR ("F18, Fluorodeoxyglucose" OR "18F-FDG" OR "Fluorodeoxyglucose F 18" OR "F 18, Fluorodeoxyglucose" OR "Fludeoxyglucose F 18" OR "F 18, Fludeoxyglucose" OR "Fluorine-18-fluorodeoxyglucose" OR "Fluorine 18 fluorodeoxyglucose" OR "18F Fluorodeoxyglucose" OR "Fluorodeoxyglucose, 18F" OR "18FDG" OR "2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose" OR "2 Fluoro 2 deoxy D glucose" OR "2-Fluoro-2-deoxyglucose" OR "2 Fluoro 2 deoxyglucose")) AND ((mh:("Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck")) OR ("Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck") OR ("Head And Neck Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck" OR "Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck" OR "Head and Neck Squamous Cell Carcinoma" OR "HNSCC" OR "Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck" OR "Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma" OR "Oral Squamous Cell Carcinoma" OR "Oral Cavity Squamous Cell Carcinomas" OR "Oral Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Cell Carcinoma of the Mouth" OR "Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma"))	9 estudos
Base de Dados	Estratégia	Quantitativo

Cochrane	<p>((MeSH descriptor: [Positron Emission Tomography Computed Tomography] 5 tree(s) exploded) OR ("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Title/Abstract])) OR ("PET-CT Scan"[Title/Abstract])) OR ("PET-CT Scans"[Title/Abstract])) OR ("Scan, PET-CT"[Title/Abstract])) OR ("Scans, PET-CT"[Title/Abstract])) OR ("PET CT Scan"[Title/Abstract])) OR ("CT Scan, PET"[Title/Abstract])) OR ("CT Scans, PET"[Title/Abstract])) OR ("PET CT Scans"[Title/Abstract])) OR ("Scan, PET CT"[Title/Abstract])) OR ("Scans, PET CT"[Title/Abstract])) OR ("CT PET"[Title/Abstract])) OR ("Positron Emission Tomography-Computed Tomography"[Title/Abstract])) OR ("PET-CT"[Title/Abstract])) OR ("CT PET Scan"[Title/Abstract])) OR ("CT PET Scans"[Title/Abstract])) OR ("PET Scan, CT"[Title/Abstract])) OR ("PET Scans, CT"[Title/Abstract])) OR ("Scan, CT PET"[Title/Abstract])) OR ("Scans, CT PET"[Title/Abstract])) OR (MeSH descriptor: [Fluorodeoxyglucose F18] explode all trees) OR ("Fluorodeoxyglucose F18"[Title/Abstract])) OR ("F18, Fluorodeoxyglucose"[Title/Abstract])) OR ("18F-FDG"[Title/Abstract])) OR ("Fluorodeoxyglucose F 18"[Title/Abstract])) OR ("F 18, Fluorodeoxyglucose"[Title/Abstract])) OR ("Fludeoxyglucose F 18"[Title/Abstract])) OR ("F 18, Fludeoxyglucose"[Title/Abstract])) OR ("Fluorine-18-fluorodeoxyglucose"[Title/Abstract])) OR ("Fluorine 18 fluorodeoxyglucose"[Title/Abstract])) OR ("18F Fluorodeoxyglucose"[Title/Abstract])) OR ("Fluorodeoxyglucose, 18F"[Title/Abstract])) OR ("18FDG"[Title/Abstract])) OR ("2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose"[Title/Abstract])) OR ("2 Fluoro 2 deoxy D glucose"[Title/Abstract])) OR ("2-Fluoro-2-deoxyglucose"[Title/Abstract])) OR ("2 Fluoro 2 deoxyglucose"[Title/Abstract])) AND ((MeSH descriptor: [Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck] this term Only) OR ("Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[Title/Abstract])) OR ("Head And Neck Squamous Cell Carcinomas"[Title/Abstract])) OR ("Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck"[Title/Abstract])) OR ("Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck"[Title/Abstract])) OR ("Head and Neck Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract])) OR ("HNSCC"[Title/Abstract])) OR ("Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck"[Title/Abstract])) OR ("Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract])) OR ("Oral Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract])) OR ("Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract])) OR ("Oral Squamous Cell Carcinomas"[Title/Abstract])) OR ("Squamous Cell Carcinoma of the Mouth"[Title/Abstract])) OR ("Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))</p>	1 estudo
----------	---	----------