



# Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



## ARTIGO ORIGINAL

# Eficácia de métodos diagnósticos não invasivos no diagnóstico e triagem de lesões pré-malignas e malignas na cavidade oral; revisão sistemática e meta-análise<sup>☆</sup>

Do Hyun Kim <sup>a</sup>, Sun Won Kim <sup>a</sup> e Se Hwan Hwang <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul, República da Coréia

<sup>b</sup> The Catholic University of Korea, College of Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul, República da Coréia

Recebido em 26 de agosto de 2020; aceito em 19 de dezembro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Neoplasias bucais;  
Quimioluminescência;  
Cloreto de tolônio;  
Autofluorescência;  
Imagem de banda estreita

### Resumo

**Introdução:** Metanálises tradicionais sobre a precisão diagnóstica de lesões orais têm sido conduzidas, mas são inerentemente limitadas a comparações pareadas diretas entre um único método e uma única opção, enquanto múltiplas opções de diagnóstico e suas classificações ainda não foram metodologicamente possíveis.

**Objetivo:** Avaliar os valores diagnósticos de vários métodos em pacientes com doença oral potencialmente maligna e fazer uma metanálise de rede.

**Método:** Dois autores pesquisaram independentemente os bancos de dados (Medline, Scopus, Cochrane Register of Controlled Trials e Google Scholar) até junho de 2020 para estudos que comparassem a precisão diagnóstica de várias ferramentas (autofluorescência, quimioluminescência, citologia, imagem de banda estreita e cloreto de tolônio) com exame visual ou outras ferramentas. Os resultados de interesse para esta análise foram sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo e precisão. Tanto uma metanálise pareada padrão quanto uma metanálise de rede foram conduzidas.

**Resultados:** Redes de tratamento compostas por seis intervenções foram definidas para a metanálise de rede. Os resultados da metanálise tradicional mostraram que, entre seis métodos, a imagem de banda estreita apresentou maior sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo e precisão em comparação ao exame visual. Os resultados da metanálise de rede mostraram que a autofluorescência, a quimioluminescência e a imagem de banda estreita obtiveram maior sensibilidade em comparação com o exame visual e que a quimioluminescência e a imagem de banda estreita apresentaram maior valor preditivo negativo em comparação com o exame visual. Entretanto, a autofluorescência e a quimioluminescência mostraram especificidade inferior em comparação com o exame visual. Não houve diferenças significativas no valor preditivo e na precisão entre as seis intervenções.

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Kim DH, Kim SW, Hwang SH. Efficacy of non-invasive diagnostic methods in the diagnosis and screening of oral cancer and precancer. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:937-47.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [yellobird@catholic.ac.kr](mailto:yellobird@catholic.ac.kr) (S.H. Hwang).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

<https://doi.org/10.1016/j.bjorlp.2022.09.014>

2530-0539/© 2021 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Conclusão:** Este estudo demonstrou que a imagem de banda estreita demonstra superioridade em termos de sensibilidade e valor preditivo negativo em comparação com os outros cinco agentes testados.

© 2021 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

Apesar do notável desenvolvimento das técnicas cirúrgicas e terapias adjuvantes para o carcinoma espinocelular oral, o prognóstico dos pacientes permanece ruim, sem mudanças significativas na taxa de sobrevivência de 5 anos há décadas.<sup>1</sup> Portanto, a importância da detecção precoce antes que o câncer progrida tem sido cada vez mais enfatizada. As lesões orais potencialmente malignas (LOPMs) têm consistentemente apresentado evidências de um estágio pré-canceroso.<sup>2</sup> Portanto, a detecção precoce de LOPMs desempenha um papel importante na melhoria do prognóstico. Entretanto, isso depende somente da capacidade do médico de distinguir essas lesões de condições benignas. A LOPM pode ser assintomática e assumir uma aparência clínica benigna, pode ser difícil distingui-la de condições reativas ou inflamatórias da mucosa oral.<sup>3</sup> Como a análise histopatológica da amostra de biópsia é o padrão-ouro para o diagnóstico da malignidade oral, sua dependência da experiência clínica do médico para diferenciar lesões cancerosas de lesões benignas permanece uma questão importante.<sup>4</sup> Portanto, várias técnicas, como coloração vital, detecção baseada em luz, técnicas de diagnóstico óptico e citologia oral, têm sido usadas para compensar a baixa confiabilidade clínica; essas técnicas têm como objetivo facilitar o diagnóstico precoce do câncer oral.<sup>3</sup>

As metanálises tradicionais sobre a precisão diagnóstica adjuntiva de lesões orais têm sido feitas, mas são inerentemente limitadas a comparações pareadas diretas entre um método único e uma única opção, enquanto opções diagnósticas múltiplas e sua classificação não foram ainda metodologicamente possíveis. Em contraste, uma metanálise de rede (NMA, do inglês *Network Meta-Analysis*) pode ser usada para comparar várias opções de tratamento simultaneamente, pois combina todas as evidências diretas e indiretas de estudos relacionados. Além disso, a NMA fornece uma classificação das opções avaliadas de tratamento, permite que os médicos escolham a abordagem mais eficaz conforme determinado estatisticamente.<sup>5</sup> Nesta revisão, apresentamos os resultados de nossa NMA sobre a eficácia de seis ferramentas diagnósticas adjuvantes usadas para lesões orais. Os dados baseados em evidências podem simplificar a tomada de decisão clínica para o diagnóstico de pacientes com LOPMs ou lesões cancerosas.

## Método

### Considerações éticas

Este estudo de revisão não fez tratamento de participantes humanos. Portanto, nosso comitê de ética institucional

dispensou a necessidade do consentimento informado para esta revisão sistemática e metanálise.

### Estratégia de busca e seleção de estudos

A estratégia de busca foi criada e revisada por um bibliotecário clínico, um especialista em informação com 10 anos de experiência. A pesquisa nas bases de dados, que incluiu Medline, Scopus, Cochrane Register of Controlled Trials e Google Scholar, foi feita em junho de 2020. Também verificamos as listas de referência dos estudos incluídos e as revisões sistemáticas existentes para identificar artigos relevantes. As estratégias usadas são mostradas nas tabelas suplementares 1 a 3 e os diagramas do processo de seleção do estudo são mostrados na [figura 1](#). Estudos sobrepostos ou irrelevantes foram excluídos por dois revisores independentes, a triagem de títulos e resumos e a reavaliação de textos completos de artigos potencialmente elegíveis também foi concluída. Qualquer discrepância na seleção da literatura foi resolvida por consenso ou pelo terceiro autor.

Os critérios de inclusão foram: 1) uso de ferramentas diagnósticas adjuvantes não invasivas [autofluorescência, quimioluminescência, citologia, imagem de banda estreita (NBI, do inglês *Narrow Band Imaging*) e cloreto de tolônio]; 2) protocolo de estudo prospectivo ou retrospectivo; 3) comparação de ferramentas diagnósticas adjuvantes não invasivas com outras ferramentas ou exame visual; e 4) análises de sensibilidade e especificidade. Os critérios de exclusão foram: 1) formato de relato de caso; 2) formato de artigo de revisão; 3) diagnóstico de outros tumores (câncer de laringe ou tumores de cavidade nasal); e 4) falta de dados diagnósticos. Dados ausentes ou incompletos nos estudos incluídos foram obtidos diretamente dos autores. Esta NMA é baseada nos *Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-analyses* para NMA.

### Extração de dados e avaliação de risco de viés

A extração de dados foi feita a partir dos estudos incluídos, usou formulários padronizados por dois autores de forma independente. Os desfechos avaliados consistiram em sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e precisão.<sup>2,6-33</sup> A precisão foi calculada como (verdadeiros positivos + verdadeiros negativos) / (verdadeiros positivos + verdadeiros negativos + falsos negativos + falsos positivos).<sup>34</sup> Os resultados foram comparados em relação às outras estratégias diagnósticas e ao exame visual. De todos os estudos, foram coletados dados relativos ao número de pacientes, os valores verdadeiros-positivos, verdadeiros-negativos, falsos-positivos e falsos-negativos. A qualidade do estudo foi analisada com a ferramenta *Quality*

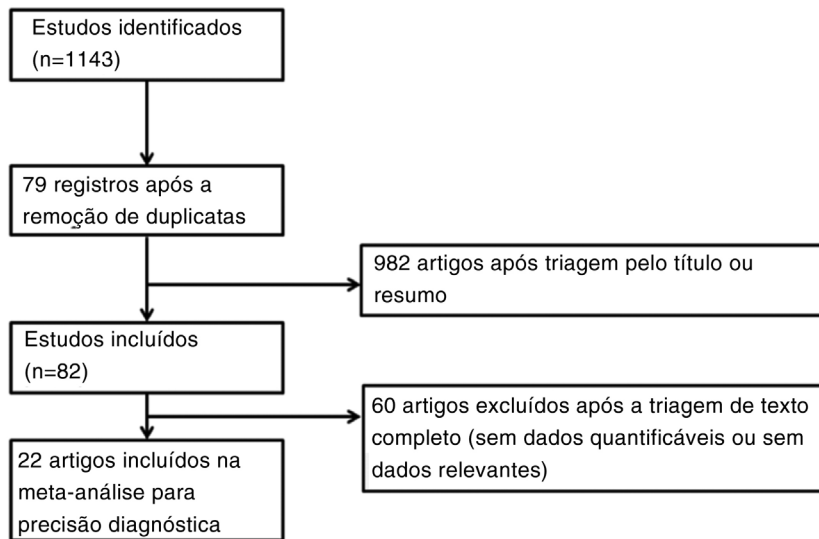


Figura 1 Diagrama do processo de seleção do estudo.

*Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (ver. 2; QUADAS-2).

### Análise estatística

A metanálise foi feita com o pacote R 3.5.0 “netmeta” (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria). Uma NMA de efeitos aleatórios foi feita dentro de uma estrutura frequentista<sup>34</sup> para alcançar resultados combinados na forma de *odds ratio* e intervalo de confiança de 95% (IC95%) para uso em todos os estudos, com o objetivo de avaliar sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN), valor preditivo positivo (VPP) e precisão.<sup>35</sup> Em todos os outros casos, os resultados da análise de incidência foram avaliados através de *odds ratio*. Para classificar as opções de tratamento graficamente, o modelo *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (Sucra) e as médias das classificações foram adotadas. A Sucra representa a probabilidade de um tratamento com a melhor classificação.<sup>36</sup> Neste estudo, a Sucra variou de 0 a 1, o 1 indicava que a opção de tratamento era estatisticamente a melhor e 0, a pior. As comparações diretas e indiretas foram adequadamente homogêneas. Uma abordagem de *loop* específica foi usada para distinguir a heterogeneidade em todos os *loops* triangulares ou quadrados no modelo NMA.<sup>37</sup> A discrepância entre as evidências diretas e indiretas com o IC95% foi usada para distinguir a heterogeneidade em todos os *loops*. A heterogeneidade foi definida como a diferença entre as evidências diretas e indiretas com um IC95% que excluiu 0. O modelo de *node-splitting* foi usado para distinguir a heterogeneidade entre as evidências diretas e indiretas.<sup>38</sup> Além disso, foram construídos gráficos de funil ajustados por comparação para avaliar o potencial viés de publicação.<sup>39</sup>

### Resultados

A revisão da literatura resultou em 24 estudos com 1.914 participantes. A [tabela 1](#) mostra o resumo das características do estudo e avaliação do viés.

### Metanálise tradicional

A [tabela 2](#) apresenta a metanálise tradicional de diferentes ferramentas diagnósticas adjuvantes sobre a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e precisão.

Os resultados de autofluorescência mostraram sensibilidade: 0,8556 [0,7435; 0,9237], especificidade: 0,4882 [0,2871; 0,6933], VPN: 0,8655 [0,7219; 0,9411], VPP: 0,4933 [0,2699; 0,7194]; e precisão: 0,6638 [0,5143; 0,7864]. De maneira geral, a autofluorescência mostrou alta sensibilidade e VPN e baixa especificidade, VPP e precisão. A quimioluminescência mostrou sensibilidade: 0,8750 [0,7586; 0,9397]; especificidade: 0,5680 [0,2940; 0,8059]; VPN: 0,8338 [0,6994; 0,9154]; e VPP: 0,6639 [0,3854; 0,8615]; e precisão: 0,7452 [0,5981; 0,8518]. Em resumo, a quimioluminescência mostrou poder diagnóstico adjuvante semelhante à autofluorescência. Os resultados do cloreto de tolônio mostraram sensibilidade: 0,7142 [0,6069; 0,8018]; especificidade: 0,8115 [0,6792; 0,8974]; VPN: 0,7078 [0,5299; 0,8389]; VPP: 0,8114 [0,7099; 0,8832]; e precisão: 0,7585 [0,66441; 0,8330]. O exame visual mostrou sensibilidade: 0,7608 [0,6253; 0,8584]; especificidade: 0,7952 [0,5930; 0,9119]; VPN: 0,8014 [0,6378; 0,9024]; VPP: 0,7671 [0,6140; 0,8722]; e precisão: 0,8030 [0,7360; 0,8563]. Portanto, o cloreto de tolônio e o exame visual mostraram poder diagnóstico adjuvante moderado semelhante.

Os resultados da citologia mostraram sensibilidade: 0,7212 [0,4517; 0,8904]; especificidade: 0,8623 [0,7269; 0,9364]; VPN: 0,8491 [0,6478; 0,9451]; VPP: 0,7509 [0,5296; 0,8898]; e precisão: 0,8187 [0,6232; 0,9250]. Portanto, a citologia mostrou alta especificidade e VPN. A NBI mostrou sensibilidade: 0,9035 [0,8341; 0,9458]; especificidade: 0,9480 [0,7571; 0,9907]; VPN: 0,9350 [0,6152; 0,9923]; VPP: 0,9364 [0,8725; 0,9694]; e precisão: 0,9422 [0,8062; 0,9846]. Como resultado, a NBI apresentou valores elevados em todos os parâmetros diagnósticos adjuvantes. Entretanto, esses dois métodos incluíram poucos estudos (dois a três) em termos de precisão diagnóstica adjuvante,

**Tabela 1** Resumo dos estudos incluídos na metanálise da rede

Estudo	Ano	Nacionalidade	Padrão de diagnóstico de malignidade ou altamente suspeito	Idade	Número	Sexo	Tipo	Lesão	Modalidade diagnóstica
Allegra	2009	Itália	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	59 (42–82)	32	19/13	Pros	45	T vs. V
Amirchaghmaghi	2018	Irã	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	52,3 ± 14,8	45	21/24	T	54	A vs. V
Awan	2015	Paquistão	Carcinoma invasivo ou 100% dysplasia	NR	116	65/51	Pros	116	A vs. Q vs. T
Chaudhry	2016	Índia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	45	100	74/26	Retro	100	Q vs. T
Guneri	2011	Turquia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	NR	35	NR	Pros	43	T vs. A vs. cy
Hanken	2013	Alemanha	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	41–76	60	25/35	Pros	60	A vs. V
Jayaprakash	2009	EUA	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	59.8 (12.5)	60	41/19	Pros	249	V vs A
Kammerer	2015	Alemanha	Carcinoma invasivo ou 100% displasia (de moderado)	60.4	44	25/19	Pros	50	T vs. Q vs. V
Mehrotra	2010	Índia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	41	156	140/16	T	156	A vs. Q
Mojsa	2012	Polônia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	NR	30	NR	Pros	41	T vs. V
Petruzzi	2014	Itália	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	56.7	49	22/27	Pros	56	A vs. T
Piazza	2016	Itália	Displasia (leve-moderada), Ca <i>in situ</i> , Câncer	NR	128	NR	Pros	128	N vs. V
Piazza	2010	Itália	Displasia (leve-moderada), Ca <i>in situ</i> , Câncer	61.79 (35–86)	96	58/38	Pros	96	N vs. V
Rahman	2012	Índia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	43 (26–60)	86	68/18	Pros	86	T vs. ci
Rajmohan	2012	Índia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	NR	30	NR	Pros	30	Q vs. T
Ram	2005	Malásia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	35–80 (56.75)	31	NR	Pros	31	Q vs. T
Rana	2012	Alemanha	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	62.5 ± 10.81	123	46/77	T	123	A vs. V
Roblyer	2010	EUA	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	NR	72	NR	Pros	175	Q vs. V
Sharma	2011	Índia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	44.34 ± 10.78	50	35/15	Pros	50	Q vs. TS vs. ci
Shukla	2018	Índia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	21–60	42	37/5	Pros	42	Q vs. T
Simonato	2017	Brasil	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	52.13	15	11/4	Pros	15	A vs. V
Simonato	2019	Brasil	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	NR	NR	NR	Pros	61	A vs. V
Ujaoney	2012	Índia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	44.4 (15)	55	51/4	Pros	99	Q vs. T
Vashisht	2014	Índia	Carcinoma invasivo ou 100% displasia	NR	35	NR	Pros	35	Q vs. T

Pros, Prospectivo; Retro, Retrospectivo; T, transversal; NR, Não relatado; V, Exame Visual; A, Autofluorescência; Q, Quimioluminescência; ci, citologia; N, Imagem de banda estreita; T, Cloreto de tolônio; VP, Verdadeiro positivo; FP, Falso positivo; FN, Falso negativo; VN, Verdadeiro negativo.

**Tabela 2** Metanálise tradicional de diferentes ferramentas diagnósticas em relação à sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e precisão

Métodos diagnósticos	Sensibilidade	Especificidade	Valores preditivos negativos	Valores preditivos positivos	Precisão
Autofluorescência (9 estudos)	0,8556 [0,7435; 0,9237]	0,4882 [0,2871; 0,6933]	0,8655 [0,7219; 0,9411]	0,4933 [0,2699; 0,7194]	0,6638 [0,5143; 0,7864]
Quimioluminescência (11 estudos)	0,8750 [0,7586; 0,9397]	0,5680 [0,2940; 0,8059]	0,8338 [0,6994; 0,9154]	0,6639 [0,3854; 0,8615]	0,7452 [0,5981; 0,8518]
Citologia (3 estudos)	0,7212 [0,4517; 0,8904]	0,8623 [0,7269; 0,9364]	0,8491 [0,6478; 0,9451]	0,7509 [0,5296; 0,8898]	0,8187 [0,6232; 0,9250]
Imagem de banda estreita (2 estudos)	0,9035 [0,8341; 0,9458]	0,9480 [0,7571; 0,9907]	0,9350 [0,6152; 0,9923]	0,9364 [0,8725; 0,9694]	0,9422 [0,8062; 0,9846]
Cloreto de tolônio (14 estudos)	0,7142 [0,6069; 0,8018]	0,8115 [0,6792; 0,8974]	0,7078 [0,5299; 0,8389]	0,8114 [0,7099; 0,8832]	0,7585 [0,6641; 0,8330]
Exame Visual (11 estudos)	0,7608 [0,6253; 0,8584]	0,7952 [0,5930; 0,9119]	0,8014 [0,6378; 0,9024]	0,7671 [0,6140; 0,8722]	0,8030 [0,7360; 0,8563]

sugeriram que nossos resultados devem ser interpretados com cautela e mais estudos com mais pacientes são necessários.

### Metanálise de rede

Em relação ao resultado da sensibilidade, a quimioluminescência apresentou a maior sensibilidade em comparação com o exame visual (5,08 [IC 95% 2,22 a 11,62]), seguida pela NBI (4,29 [IC 95% 1,28 a 14,31]) e autofluorescência (2,98 [IC 95% 1,44 a 6,17]). Não houve diferenças significantes entre a citologia, o cloreto de tolônio e o exame visual (fig. 2). Em termos de especificidade, a autofluorescência mostrou a especificidade mais baixa em comparação com o exame visual (0,36 [IC 95% 0,14 a 0,93]). Embora a quimioluminescência tendesse a ser menos específica em comparação com o exame visual (0,57 [IC 95% 0,17 a 1,88]), não houve diferenças significativas na especificidade entre os outros métodos, inclusive a quimioluminescência. Em termos de VPN, embora todos os métodos apresentem tendência a ter maior valor preditivo negativo em comparação com o exame visual, apenas a quimioluminescência (2,81 [IC 95% 1,41 a 5,59]) e a NBI (3,32 [IC 95% 1,28 a 8,58]) mostraram uma diferença significativa. Em termos de VPP, embora a autofluorescência (0,81 [IC 95% 0,41 a 1,63]) e a quimioluminescência (0,82 [IC 95% 0,34 a 1,93]) tendessem a ter menor valor preditivo positivo em relação ao exame visual, não houve diferenças significantes em especificidade entre todos os métodos. Em termos de precisão, a autofluorescência (0,7179 [IC 95% 0,3597 a 1,4327]) tendeu a ser menos precisa e a citologia (1,9591 [IC 95%: 0,5604 a 6,8491]) e a NBI (4,2276 [IC 95% 0,9287 a 19,2444]) tendeu a ser mais precisa em comparação com o exame visual. No entanto, não houve diferenças significativas na precisão entre todos os métodos.

Uma avaliação para saber se as comparações diretas e indiretas foram suficientemente semelhantes na NMA não mostrou inconsistências globais em relação à sensibilidade ( $p=0,3878$ ), especificidade ( $p=0,2333$ ), VPN ( $p=0,9884$ ), VPP ( $p=0,4254$ ) ou precisão ( $p=0,7371$ ). Além disso, não

houve inconsistências locais entre os desfechos (tabelas suplementares 4 a 8).

### Resultados da hierarquia de classificação

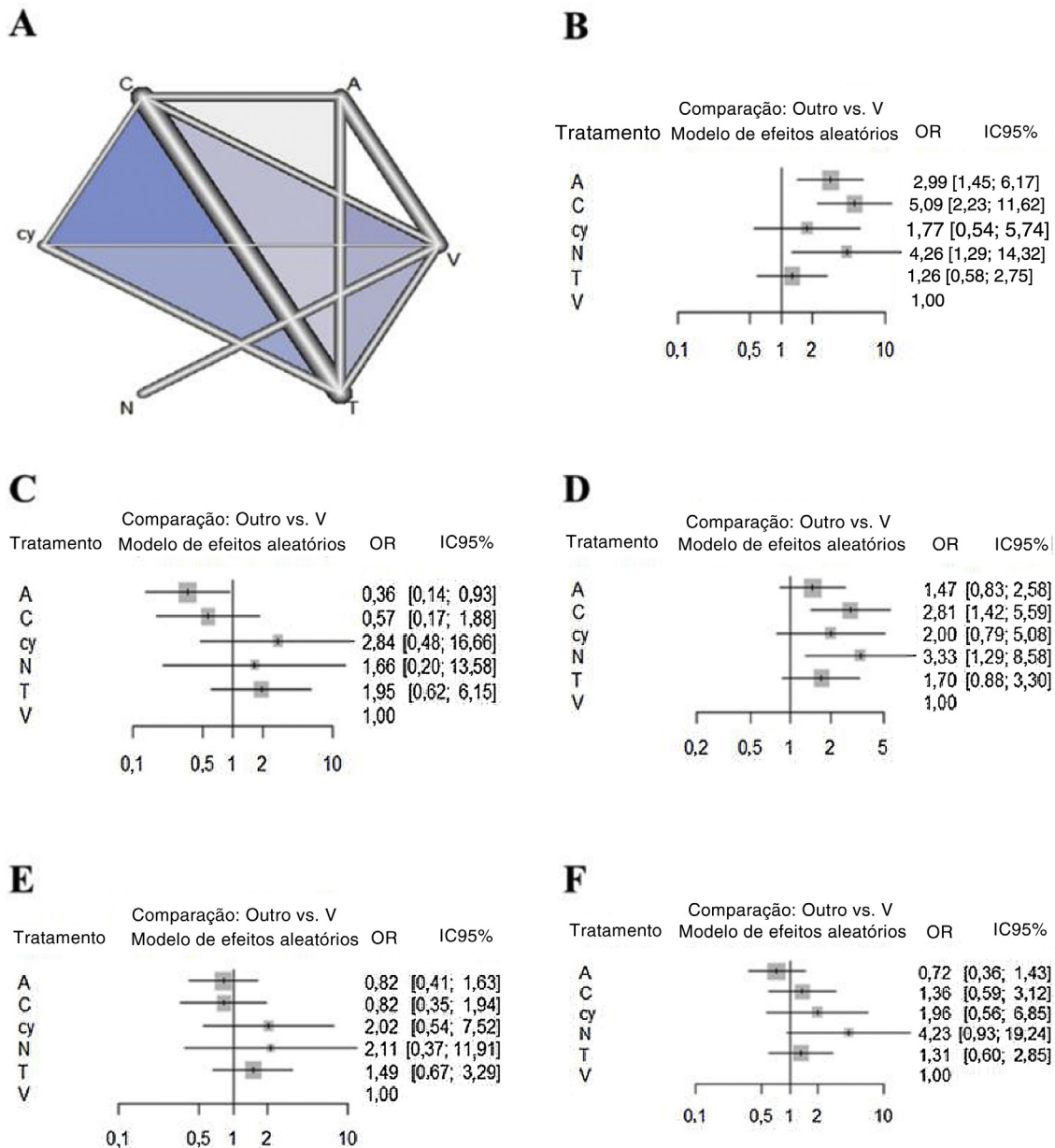
Os valores de Sucra dos seis métodos diagnósticos adjuvantes foram resumidos e são mostrados na tabela 3. Considerando os parâmetros diagnósticos adjuvantes gerais, a autofluorescência apresentou valores de Sucra mais baixos (sensibilidade: 63,95%; especificidade: 6,83%; VPN: 31,89%; VPP: 22,20%; precisão: 8,01%). A NBI apresentou maiores valores de SUCRA (sensibilidade: 77,91%; especificidade: 63,78%; VPN: 83,54%; VPP: 72,52%; precisão: 90,82%).

### Detecção de viés de publicação

Em todos os seis gráficos de funil ajustados por comparação (fig. 3), as dispersões dos mesmos símbolos foram visualmente simétricas. Isso significa que o viés de publicação foi relativamente baixo para sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e precisão. O teste de regressão linear da assimetria do gráfico de funil também não mostrou viés de publicação significativo ( $p > 0,05$ ).

### Discussão

A avaliação visual convencional e o exame tátil da cavidade oral continuam a ser o padrão-ouro para a identificação de lesões da mucosa oral.<sup>15</sup> No entanto, foi relatado um método auxiliar para detectar LOPMs, mostrou um desempenho diagnóstico adequado.<sup>25</sup> Portanto, nossa rede conduziu uma metanálise desses novos estudos e incluiu comparações detalhadas de outras ferramentas diagnósticas adjuvantes com o exame visual convencional. Metanálises anteriores ou revisões sistemáticas documentaram a eficácia de várias ferramentas diagnósticas adjuvantes na detecção precoce de LOPMs ou lesões cancerosas e na melhoria da taxa de sobrevida para câncer oral.<sup>40</sup> Entretanto, as limitações



**Figura 2** Estrutura de evidências de comparações elegíveis (A) e gráficos *forest-plot* (B-F) para a metanálise da rede. As linhas indicam comparações diretas nos estudos elegíveis (A). A *odds ratio* de precisão do diagnóstico é mostrada (B-F).

desses estudos prejudicaram sua relevância clínica, visto que consistiram em metanálises diagnósticas separadas ou revisões descritivas sem análise estatística; eles não puderam avaliar vários tratamentos ou fornecer uma classificação de sua eficácia.<sup>35</sup> Isso torna difícil para os médicos selecionar o método ideal entre vários métodos que demonstraram ser eficazes em metanálises ou revisões sistêmicas anteriores.

A NMA é uma nova abordagem analítica que permite comparações simultâneas de várias intervenções. Também permite comparações quantitativas de tratamentos que não haviam anteriormente sido comparados diretamente com dados diretos e indiretos e combinações de evidências de diferentes dimensões.<sup>5</sup> Este estudo usou a NMA para resolver as limitações de estudos anteriores de métodos diagnósticos adjuvantes para lesões pré-cancerosas orais

que avaliaram opções de tratamento únicas, em vez de múltiplas, ou descrever as revisões sistemáticas sem a apresentação de valores objetivos. Especificamente, fizemos uma revisão sistemática com NMAs para classificar os efeitos de cinco métodos diagnósticos adjuvantes e exame visual usados para detectar LOPMs.

Em relação aos cinco métodos diagnósticos adjuvantes, no método de autofluorescência, a autofluorescência do tecido produzida por tecidos submucosos saudáveis pode ser detectada por espectroscopia de fluorescência.<sup>21</sup> A perda de autofluorescência ocorre nas LOPMs devido a alterações bioquímicas das células epiteliais, processos inflamatórios e angiogênese que ocorrem no início do processo neoplásico.<sup>41</sup> Verificou-se que a fonte de estímulo (luz ultravioleta) de 400 nm impulsiona a membrana mucosa oral, que pode ser

**Tabela 3** Probabilidades classificadas da eficácia de diferentes ferramentas diagnósticas em sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e precisão

Tratamento	Sensibilidade		Especificidade		VPN	
	Sucra	Classificação	Sucra	Classificação	Sucra	Classificação
Exame visual	0,0920	6	0,4745	4	0,0460	6
Autofluorescência	0,6395	3	0,0683	6	0,3189	5
Quimioluminescência	0,8923	1	0,2382	5	0,8264	2
Citologia	0,3893	4	0,8346	1	0,5534	3
Imagem de banda estreita	0,7791	2	0,6378	3	0,8354	1
Cloreto de tolônio	0,2078	5	0,7465	2	0,4200	4

Tratamento	VPP		Precisão	
	Sucra	Classificação	Sucra	Classificação
Exame visual	0,3800	4	0,2974	5
Autofluorescência	0,2220	6	0,0801	6
Quimioluminescência	0,2223	5	0,5220	3
Citologia	0,7752	1	0,7017	2
Imagem de banda estreita	0,7252	2	0,9082	1
Cloreto de tolônio	0,6753	3	0,4906	4

Sucra, *Surface under the Cumulative Ranking Curve*.

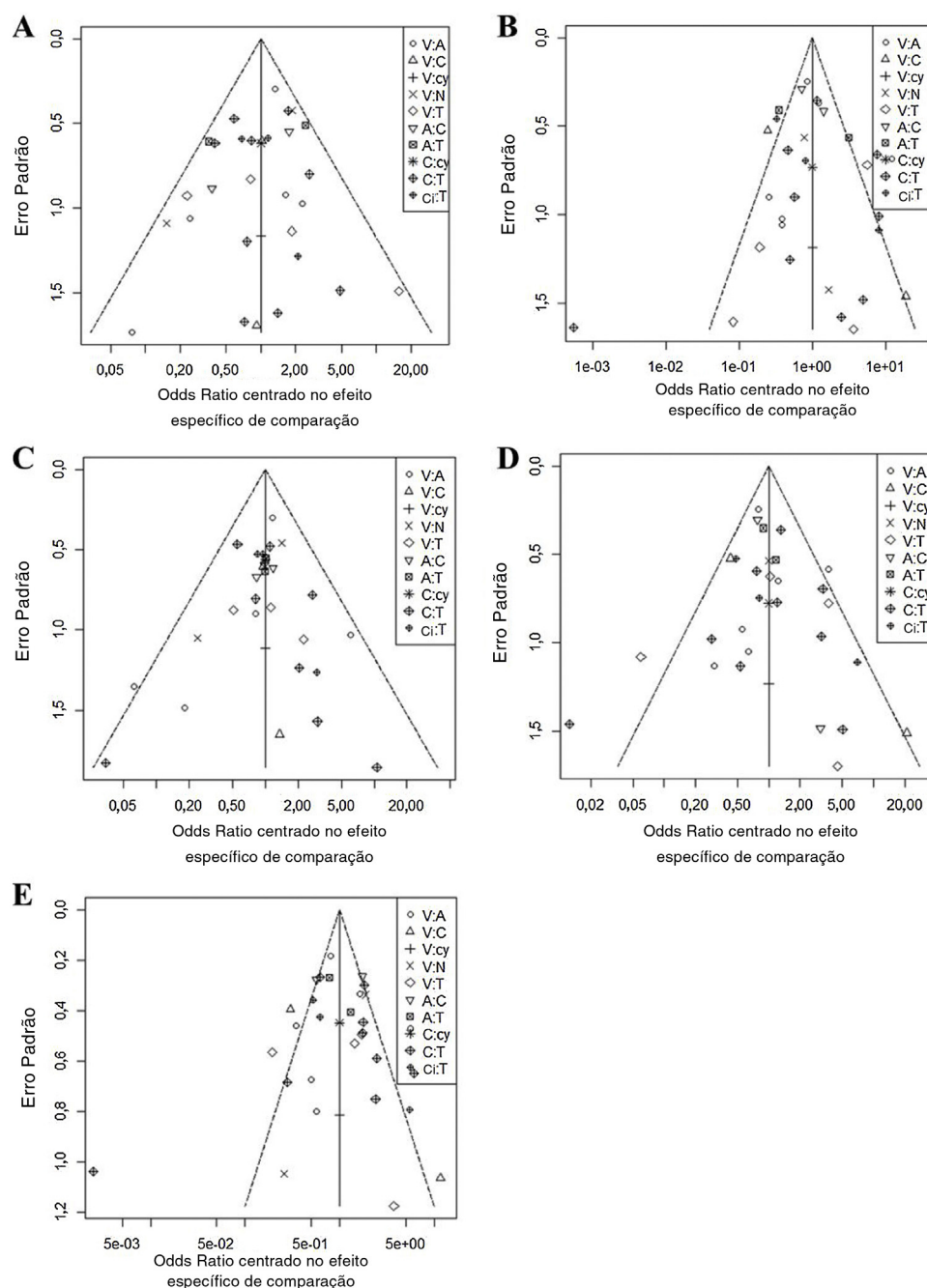
observada como luz na coloração “verde-maçã” através de filtros ópticos. A lesão poderia ser observada em áreas escuras bem demarcadas devido à perda de autofluorescência do tecido.<sup>41</sup> O método de quimioluminescência usa comprimentos de onda específicos que são absorvidos pelas células normais e são refletidos nas células anormais devido à sua proporção citoplasmática nuclear. Portanto, as anormalidades atípicas da mucosa aparecem em cor branca brilhante.<sup>25</sup> A NBI avalia as características do tecido com filtros de largura de banda estreita que compartilham os picos de absorção com a hemoglobina. Esse método usa luz azul e verde para revelar os vasos sanguíneos da mucosa superficial e da submucosa, permite a detecção de lesões mucosas superficiais e anormais.<sup>42</sup> O cloreto de tolônio é a técnica de coloração vital mais comumente usada e amplamente estudada. É um corante com alta afinidade por componentes ácidos e tingem tecidos com ácidos nucleicos ricos. As células displásicas ou neoplásicas contêm canais intracelulares mais largos em comparação com as células normais, facilitam a penetração do corante. A citologia esfoliativa oral tem sido usada desde a década de 1950 para coletar células epiteliais para avaliação morfológica ao microscópio ótico. Com a coleta esfoliativa de células com o uso de uma escova de cerdas (citologia de escova), o epitélio de espessura total, inclusive as células epiteliais basais, pode ser obtido. É conhecida por ser um método bem tolerado que reduz a necessidade de biópsias cirúrgicas desnecessárias em lesões clinicamente benignas.<sup>17</sup>

A autofluorescência e a quimioluminescência mostraram maior sensibilidade, mas menor especificidade. Esses resultados indicam que não haveria diferença entre esses métodos de detecção baseados em uso de luz e o exame clínico ao avaliar lesões neoplásicas óbvias; entretanto, quando o exame clínico resulta em achados neoplásicos negativos, esses métodos são mais sensíveis para identificar lesões suspeitas. A alta sensibilidade desses métodos pode

ser atribuída ao aumento do brilho e da clareza das lesões orais, o que pode dar suporte ao conceito de que esses dispositivos podem detectar novas lesões e revelar as margens do tumor.<sup>15</sup> Portanto, esses dispositivos seriam mais eficazes do que o exame clínico na identificação de lesões não sintomáticas e clinicamente obscuras.<sup>15,26</sup>

Entretanto, as especificidades combinadas foram menores em comparação com as do exame clínico, principalmente devido aos resultados falso-positivos obtidos com esses dispositivos. Portanto, eles podem ser úteis para identificar todos os tipos de lesão, mas podem não ser confiáveis para distinguir lesões orais benignas de displasia ou carcinoma espinocelular.<sup>43</sup> A baixa especificidade pode ser explicada pelo mecanismo de autofluorescência e quimioluminescência.<sup>19,44</sup> Para misturas quimioluminescentes, incluímos uma pré-lavagem com ácido acético para remover resíduos e camadas de glicoproteína, o que aumenta a penetração e o reflexo da luz. No entanto, o ácido acético causa desidratação celular e coagulação de proteínas, o que reduz a transparência epitelial. Essa transparência reduzida pode causar a aparência das lesões acetobranças.<sup>44</sup> Além disso, o uso de uma pré-lavagem com ácido acético pode estimular a secreção das glândulas salivares. Isso resulta em significativa refletividade da superfície da mucosa e pode dificultar a identificação dos limites da lesão.<sup>11</sup>

A alta taxa de resultados falsos positivos criou preocupações sobre seus riscos potenciais, como causar estresse e medo desnecessários nos pacientes, bem como aumento da morbidade devido a procedimentos cirúrgicos para biópsias desnecessárias.<sup>19</sup> Além disso, a avaliação por quimioluminescência tem várias limitações, como a necessidade de um ambiente escuro, alto custo, ausência de um registro permanente (exceto por fotografias) e incapacidade de medir os resultados de visualização objetivamente.<sup>45</sup> Os resultados do presente estudo também sugerem que esses



**Figura 3** Gráfico de funil para viés de publicação. A, Sensibilidade; B, Especificidade; C, Valor Preditivo Negativo; D, Valor Preditivo Positivo; E, Precisão.

métodos não devem substituir o exame clínico de lesões malignas e potencialmente malignas na mucosa oral.

A precisão diagnóstica do cloreto de tolônio e da citologia esfoliativa oral mostrou uma tendência a ser maior do que a do exame clínico, mas não houve diferenças significativas. Além disso, a Folha de Dados de Segurança de Material indica que o cloreto de tolônio pode ter efeitos perigosos se ingerido.<sup>46</sup> O cloreto de tolônio não é apenas caro, mas também tem efeitos relativamente tóxicos nos fibroblastos, induz a mutagênese de células coradas sob irradiação de alta energia.<sup>47</sup> A citologia esfoliativa oral também aumenta o custo e atrasa o diagnóstico definitivo.<sup>48</sup>

Portanto, os resultados desta metanálise indicam que esses métodos não teriam vantagens adicionais em relação às suas desvantagens e, portanto, não constituem um substituto conveniente para os testes de triagem convencionais que usam testes com lâmpada de luz padrão.

Em nosso estudo, a NBI ficou entre os 3 primeiros de todos os parâmetros de precisão diagnóstica. NBI melhorou a sensibilidade diagnóstica de um exame endoscópico convencional para avaliar as características do tecido com filtros de largura de banda estreita, com picos de absorção na hemoglobina. A NBI usa dois espectros de luz (azul e verde), que podem expor vasos sanguíneos na mucosa superficial e áreas



submucosas. A NBI pode diferenciar lesões mucosas superficiais não detectadas sob a endoscopia de imagem com luz branca padrão, torna-se uma ferramenta útil para o diagnóstico patológico precoce preciso e diagnóstico de lesões orais pré-malignas ou cancerosas.

Houve algumas limitações neste estudo. Pode haver limitações significativas para generalização devido ao número muito pequeno de estudos incluídos (dois). Em segundo lugar, embora tenha havido dois métodos, inclusive padrões de mucosa (áreas acastanhadas bem demarcadas)<sup>24,49</sup> e padrão vascular (classificação IPCL)<sup>49,50</sup> para discriminar lesões patológicas de lesões benignas da mucosa, apenas padrões de mucosa (áreas acastanhadas bem demarcadas) foram incluídas para comparar a utilidade da NBI para auxiliar na detecção de LOPMs e lesões malignas na cavidade oral. Considerando essas limitações, precisamos incluir mais relatos com método de avaliação padronizado em estudos futuros para apoiar ou generalizar nossos resultados positivos para a NBI. Terceiro, uma vez que este artigo julgou com base em um critério (precisão diagnóstica), os valores clinicamente importantes que cada uma das cinco ferramentas diagnósticas auxiliares podem ter sido negligenciados.

Nossos resultados sugerem que os métodos adjuvantes não invasivos atuais (exceto a NBI) para detectar LOPMs podem não melhorar a precisão diagnóstica em comparação com o exame convencional. Entretanto, a autofluorescência, a quimioluminescência e a NBI são úteis para a triagem em massa e permitem diagnósticos óticos em tempo real mais precisos. O cloreto de tolônio pode tornar o local da biópsia mais claro para lesões ambíguas. A citologia pode ajudar a determinar se a biópsia real é necessária em pacientes com contra-indicações para procedimentos cirúrgicos, é útil para fazer a avaliação do tipo de célula no próprio epitélio oral e pode ser útil quando é difícil estabelecer um ambiente de triagem populacional. Portanto, ao determinar se essas ferramentas diagnósticas auxiliares devem ser usadas, as situações clínicas devem ser consideradas com cuidado. Embora a NBI seja uma boa ferramenta para o diagnóstico adjuvante de LOPMs, mais estudos com critérios diagnósticos padronizados são necessários para determinar a utilidade da NBI.

## Conclusão

Os resultados de nossa NMA mostraram que apenas a NBI seria útil para detectar LOPMs. Os outros métodos (autofluorescência, quimioluminescência, citologia e cloreto de tolônio) apresentam poucos benefícios em comparação com o exame convencional. Considerando seu custo e efeitos adversos, esses métodos não seriam recomendados como ferramentas diagnósticas adjuvantes. Para o uso de NBI, novos estudos com método de avaliação padronizado são necessários para dar suporte aos nossos resultados.

## Financiamento

Esta pesquisa recebeu apoio do Programa de Pesquisa em Ciência Básica através da National Research Foundation of Korea (NRF) financiada pelo Ministério da Educação (2020R111A1A01051844, 2018R1D1A1B07045421),

o Programa de Desenvolvimento de Biotecnologia e Tecnologia Médica da National Research Foundation of Korea (NRF) financiada pelo Ministério da Ciência e ICT (2018M3A9E8020856, 2019M3A9H2032424 2019M3E5D5064110) e o Korea Health Industry Development Institute financiado pelo Ministério da Saúde e Bem-estar (HI14C3228). Os patrocinadores não tiveram qualquer papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicação ou preparação do manuscrito.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Apêndice A. Material adicional

Pode-se consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.bjorlp.2022.09.014](https://doi.org/10.1016/j.bjorlp.2022.09.014).

## Referências

- Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, et al. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res.* 2005;65:8017–21.
- Rahman F, Tippu SR, Khandelwal S, Girish KL, Manjunath BC, Bhargava A. A study to evaluate the efficacy of toluidine blue and cytology in detecting oral cancer and dysplastic lesions. *Quintessence Int.* 2012;43:51–9.
- Awan K, Yang Y, Morgan P, Warnakulasuriya S. Utility of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of potentially malignant disorders of the oral cavity – a clinical and histological assessment. *Oral Dis.* 2012;18:728–33.
- Thomson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31:262–6.
- Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med.* 2017;12:103–11.
- Ali Channa S, Surwaich A, Tariq U, Iqbal W. Methylene Blue and Lugol's Iodine as an Adjunctive Tool for Early Diagnosis of Premalignant Oral Lesions. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC).* 2019;23:76003.
- Simonato LE, Tomo S, Miyahara GI, Navarro RS, Villaverde A. Fluorescence visualization efficacy for detecting oral lesions more prone to be dysplastic and potentially malignant disorders: a pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;17:1–4.
- Simonato LE, Tomo S, Scarparo Navarro R, Balbin Villaverde AGJ. Fluorescence visualization improves the detection of oral, potentially malignant, disorders in population screening. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;27:74–8.
- Allegra E, Lombardo N, Puzzo L, Garozzo A. The usefulness of toluidine staining as a diagnostic tool for precancerous and cancerous oropharyngeal and oral cavity lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009;29:187–90.
- Amirchaghmaghi M, Mohtasham N, Delavarian Z, Shakeri MT, Hatami M, Mosannen Mozafari P. The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:19–27.
- Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant

- disorders – a clinicopathological evaluation. *Clin Oral Investig*. 2015;19:2267–72.
12. Bhatia N, Matias MA, Farah CS. Assessment of a decision-making protocol to improve the efficacy of VELscope™ in general dental practice: a prospective evaluation. *Oral Oncol*. 2014;50:1012–9.
  13. Chaudhari A, Hegde-Shetiya S, Shirahatti R, Agrawal D. Comparison of different screening methods in estimating the prevalence of precancer and cancer amongst male inmates of a jail in maharashtra, India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:859–64.
  14. Chaudhary A, Manjunatha M, Gupta I. Evaluation of Efficacy of Toluidine Blue in the Detection of Potentially Malignant Disorders. *J Adv Med Dent Scie*. 2013;1:19–24.
  15. Epstein JB, Silverman SJJr, Epstein JD, Lonky SA, Bride MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol*. 2008;44:538–44.
  16. Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck*. 2012;34:856–62.
  17. Güneri P, Epstein JB, Kaya A, Veral A, Kazandı A, Boyacıoğlu H. The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40:155–61.
  18. Hanken H, Kraatz J, Smeets R, Heiland M, Assaf AT, Blessmann M, et al. The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope) – a single blinded clinical evaluation. *Head Face Med*. 2013;9:23.
  19. Jayaprakash V, Sullivan M, Merzianu M, Rigual NR, Loree TR, Popat SR, et al. Autofluorescence-guided surveillance for oral cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009;2:966–74.
  20. Kammerer PW, Rahimi-Nedjat RK, Ziebart T, Bemsch A, Walter C, Al-Nawas B, et al. A chemiluminescent light system in combination with toluidine blue to assess suspicious oral lesions-clinical evaluation and review of the literature. *Clin Oral Investig*. 2015;19:459–66.
  21. Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, et al. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *J Am Dent Assoc*. 2010;141:151–6.
  22. Mojsa I, Kaczmarzyk T, Zaleska M, Stypulkowska J, Zapala-Pospiech A, Sadecki D. Value of the ViziLite Plus System as a diagnostic aid in the early detection of oral cancer/premalignant epithelial lesions. *J Craniofac Surg*. 2012;23:e162–4.
  23. Petruzzi M, Lucchese A, Nardi GM, Lauritano D, Favia G, Serpico R, et al. Evaluation of autofluorescence and toluidine blue in the differentiation of oral dysplastic and neoplastic lesions from non dysplastic and neoplastic lesions: a cross-sectional study. *J Biomed Opt*. 2014;19:76003.
  24. Piazza C, Del Bon F, Paderno A, Grazioli P, Perotti P, Barberi D, et al. The diagnostic value of narrow band imaging in different oral and oropharyngeal subsites. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:3347–53.
  25. Rajmohan M, Rao UK, Joshua E, Rajasekaran ST, Kannan R. Assessment of oral mucosa in normal, precancer and cancer using chemiluminescent illumination, toluidine blue supravital staining and oral exfoliative cytology. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16:325–9.
  26. Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34:521–7.
  27. Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21:460–6.
  28. Roblyer D, Kurachi C, Stepanek V, Schwarz RA, Williams MD, El-Naggar AK, et al. Comparison of multispectral wide-field optical imaging modalities to maximize image contrast for objective discrimination of oral neoplasia. *J Biomed Opt*. 2010;15:066017.
  29. Sharma S, Mubeen. Non-invasive diagnostic tools in early detection of oral epithelial dysplasia, *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2011;3:e184–8.
  30. Shukla A, Singh NN, Adsul S, Kumar S, Shukla D, Sood A. Comparative efficacy of chemiluminescence and toluidine blue in the detection of potentially malignant and malignant disorders of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22:442.
  31. Vashisht N, Ravikiran A, Samatha Y, Rao PC, Naik R, Vashisht D. Chemiluminescence and Toluidine Blue as Diagnostic Tools for Detecting Early Stages of Oral Cancer: An invivo Study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:Zc35–8.
  32. Vu AN, Matias M, Farah CS. Diagnostic accuracy of Narrow Band Imaging for the detection of oral potentially malignant disorders. *Oral Dis*. 2015;21:519–29.
  33. Yang SW, Lee YS, Chang LC, Chien HP, Chen TA. Clinical appraisal of endoscopy with narrow-band imaging system in the evaluation and management of homogeneous oral leukoplakia. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2012;74:102–9.
  34. Baratloo A, Hosseini M, Negida A, El Ashal G. Part 1: Simple Definition and Calculation of Accuracy. Sensitivity and Specificity. *Emerg (Tehran)*. 2015;3:48–9.
  35. Shim S, Yoon BH, Shin IS, Bae JM. Network meta-analysis: application and practice using Stata. *Epidemiol Health*. 2017;39:e2017047.
  36. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:163–71.
  37. Flather MD, Farkouh ME, Pogue JM, Yusuf S. Strengths, and limitations of meta-analysis: larger studies may be more reliable. *Control Clin Trials*. 1997;18:568–79, discussion 661–6.
  38. van Valkenhoef G, Dias S, Ades AE, Welton NJ. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2016;7:80–93.
  39. Higgins JP, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency, and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods*. 2012;3:98–110.
  40. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, et al. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:Cd010276.
  41. Tomo S, Miyahara GI, Simonato LE. History and future perspectives for the use of fluorescence visualization to detect oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;28:308–17.
  42. Adham M, Musa Z, Lisnawati, Suryati I. Sensitivity and specificity of narrow-band imaging nasoendoscopy compared to histopathology results in patients with suspected nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Physics: Conference Series*. 2017;884:012114.
  43. Paderni C, Compilato D, Carinci F, Nardi G, Rodolico V, Lo Muzio L, et al. Direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence as novel aid for early oral cancer diagnosis and potentially malignant disorders monitoring. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24:121–8.
  44. Nagi R, Reddy-Kanharaj YB, Rakesh N, Janardhan-Reddy S, Sahu S. Efficacy of light-based detection systems for early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21:e447–55.
  45. Farah CS, McCullough MJ. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol*. 2007;43:820–4.

46. Soman C, Lingappa A, Mujib A. Topical Methylene Blue in-vivo Staining as a Predictive Diagnostic and Screening Tool for Oral Dysplastic Changes – A Randomised Case Control Study. *Research and Reviews Journal of dental sciences*. 2016;4:118–23.
47. Nethan S, Raju S, Chandra S, Sah K. Diagnostic efficacy of 1% methylene blue vital staining in individuals suspected with oral potentially malignant disorders. *Acta Scientific Dental Sciences*. 2018;11:90–6.
48. Kazanowska K, Hatoń A, Radwan-Oczko M. The role and application of exfoliative cytology in the diagnosis of oral mucosa pathology - contemporary knowledge with review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23:299–305.
49. Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hwang CC, Luo CM, Chen TA. Clinical characteristics of narrow-band imaging of oral erythroplakia and its correlation with pathology. *BMC Cancer*. 2015;15:406.
50. Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hwang CC, Chen TA. Use of endoscopy with narrow-band imaging system in detecting squamous cell carcinoma in oral chronic non-healing ulcers. *Clin Oral Investig*. 2014;18:949–59.