

**GABRIELA BANACU DE MELO**

**Aplicabilidade das estratégias para prevenção e diagnóstico precoce do  
câncer de boca: uma revisão guarda-chuva**

São Paulo

2022



**GABRIELA BANACU DE MELO**

**Aplicabilidade das estratégias para prevenção e diagnóstico precoce do  
câncer de boca: uma revisão guarda-chuva**

**Versão Corrigida**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia para obter o título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Camila de Barros Gallo

São Paulo

2022

Catálogo da Publicação  
Serviço de Documentação Odontológica  
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

---

Melo, Gabriela Banacu de.

Aplicabilidade das estratégias para prevenção e diagnóstico precoce do câncer de boca: uma revisão guarda-chuva / Gabriela Banacu de Melo; orientadora Camila de Barros Gallo  
99 p. : 10 tab., 1 fig. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.  
Versão corrigida.

1. Neoplasias bucais. 2. Detecção. 3. Diagnóstico precoce. 4. Rastreamento. 5. Morbidade. 6. Mortalidade. I. Gallo, Camila de Barros. II. Título.

Banacu de Melo G. Aplicabilidade das estratégias para prevenção e diagnóstico precoce do câncer de boca: uma revisão guarda-chuva. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 05 / 09 /2022

### **Banca Examinadora**

Prof(a).Dr(a). Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Júnior

Instituição: FOUSP Julgamento: APROVADA

Prof(a).Dr(a). Profa.Dra. Tatiana Natasha Toporcov

Instituição: FSP-USP Julgamento: APROVADA

Prof(a). Dr(a). Profa. Dra. Camilla Vieira Esteves dos Santos

Instituição: UNISA Julgamento: APROVADA



**Dedico este trabalho à minha mãe, Simona, que abriu mão de muito para que eu pudesse sonhar em alcançar qualquer coisa. Todas as minhas conquistas são fruto do seu esforço, dedicação e incentivos. Obrigada por ser minha base e meu exemplo.**

**Ao meu marido Gustavo, o amor da minha vida e meu porto seguro, eu não estaria aqui hoje sem todo o seu apoio e sem a ajuda que você nunca hesitou em me dar para a realização deste projeto. Tudo se torna possível ao seu lado.**

**A meus avós, Cecília e Valerian, que iluminam e guiam meus passos e a meus avós Marlene e Mario, que diariamente me inspiram e são meus encorajadores.**

**Aos pacientes da LINB que deram sentido à minha profissão e me fizeram enxergar meu propósito e objetivo na vida.**





## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Camila de Barros Gallo, por ter a honra de ser orientada por você e por ter essa oportunidade incrível de realizar um Mestrado sob seus cuidados. Obrigada por todos os conselhos, ajuda, confiança, conversas e por todo o apoio que recebi desde o primeiro segundo. Não tenho palavras para descrever o tamanho da minha admiração e gratidão. Você torna o aprendizado leve e faz tudo no seu alcance para o crescimento pessoal e profissional dos seus alunos. Essa conquista só foi possível devido a você!

A todos os membros, pacientes e colaboradores da LINB (Liga de Neoplasias Bucais da FOU SP), minha gratidão eterna. Desde 2017 vocês se tornaram a minha segunda família e é um privilégio poder fazer parte de um grupo tão especial, seja como aluna, diretora ou preceptora. Obrigada pelo carinho e por confiarem tanto em mim.

À professora Carina Domaneschi, meu agradecimento por toda a parceria, ensinamentos e amizade de todos esses anos. Você é uma das grandes responsáveis por eu estar aqui hoje, visto todo o amor e carinho que você sempre irradiou na Liga de Neoplasias Bucais, tanto com os alunos e com os pacientes.

À professora Neide Pena Coto, agradeço a confiança e carinho. Você é uma docente única e uma pessoa maravilhosa!

Agradeço a todos os professores e funcionários do Departamento de Estomatologia, por todo o suporte e apoio. Principalmente, agradeço aos Professores Andréa Lusvarghi Witzel, Celso Augusto Lemos Júnior, Fábio de Abreu Alves e Norberto Nobuo Sugaya por todos os ensinamentos e ao técnico Laerte Zanon por toda a ajuda. Gostaria de agradecer imensamente à Nina, que me acolheu desde o princípio e sempre se prontificou a me ajudar. Nunca vou me esquecer da sua preocupação e da Cecília com meu bem estar.

Agradeço a todos os alunos da pós graduação em Estomatologia pela colaboração e união, principalmente agradeço à Thais Reis, Bruno Marotta, Caroline Leone e Vinicius Teixeira. Aprendo demais com todos vocês!

Ao Prof. Dr. Roberto Ruggiero Braga, Prof. Dr. Carlos Shimokawa e Prof. Dr. Paulo D'Alpino e à doutoranda Handially Vilela, meus agradecimentos por toda a colaboração e ensinamentos na outra etapa do meu projeto.

Ao aluno Eduardo Galves, meu muito obrigada por todo o seu esforço e parceria nesses anos.

Ao meu marido Gustavo, novamente agradeço por ser o meu alicerce e maior companheiro.

À minha mãe Simona, todo o meu amor e gratidão a você e ao Ernesto.

A meu pai, André, obrigada por todo o esforço feito para que eu estivesse aqui no dia de hoje e à Miriam e Sabrina meu muito obrigada também por todo o carinho e apoio.

A todos os meus amigos e familiares, minha gratidão eterna por acreditarem e incentivarem o meu potencial. Especialmente, gostaria de agradecer aos amigos Aline Watanabe, Guilherme da Costa, Hae Lee Kim, Júlia Mulder e Júlia Gomes e à minha irmã Juliana por serem minha rede de amparo nesse processo todo.

A meus sogros, Nelcina e Elson e meus cunhados Guilherme e Tamires, muito obrigada por todo o carinho, zelo e generosidade.

Agradeço ao Dr. Daniel Fernandes por todos os ensinamentos, amizade, paciência e cuidados ao longo desses anos todos.

Por fim, mas não menos importante, agradeço à toda Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, seus alunos, funcionários e pacientes pelo suporte e agradeço o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

Banacu de Melo G. Aplicabilidade das estratégias para prevenção e diagnóstico precoce do câncer de boca: uma revisão guarda-chuva [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2022. Versão Corrigida.

O câncer de boca é o sexto câncer mais comum em todo o mundo e representa um problema global crescente. Apesar disso, 70% desses cânceres são diagnosticados em estágios avançados, reforçando a importância de estratégias para prevenção e detecção precoce do câncer. Este trabalho tem como objetivo investigar a aplicabilidade de estratégias para detecção precoce do câncer de boca. Como existem diversas revisões sistemáticas já publicadas sobre o tema, a proposta é realizar uma revisão guarda-chuva das revisões sistemáticas. As buscas realizadas nas bases de dados resultaram em 2145 artigos, e outras fontes de informações acrescentaram mais 114 artigos. Após a detecção de artigos duplicados eletrônica e manualmente, em conjunto com a primeira fase da revisão, 83 artigos foram selecionados para a segunda fase da revisão. Por fim, 46 revisões sistemáticas foram incluídas neste estudo, tendo 9 artigos sido considerados confiáveis para sumarização da evidência atual. Artigos cuja estratégia foi de exame clínico convencional realizado por profissionais treinados e estudos em que houve um maior acesso dos indivíduos à saúde bucal, apresentaram um resultado mais preciso, confiável e custo-efetivo na avaliação dos grupos de indivíduos de alto risco. Em geral, os métodos auxiliares que apresentaram resultados promissores foram aqueles à base de autofluorescência e citopatologia. As estratégias de rastreamento não devem ser descartadas, uma vez que ainda há uma carência de estudos de alta qualidade nesse tema.

Palavras-chave: Câncer de boca. Detecção. Diagnóstico precoce. Rastreamento. Morbidade. Mortalidade.



## ABSTRACT

Banacu de Melo G. Applicability of strategies for prevention and early diagnosis of oral cancer: an umbrella review [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2022. Versão Corrigida.

Oral cancer is the sixth most common cancer worldwide and represents a growing global problem. Despite this, 70% of these cancers are diagnosed in advanced stages, reinforcing the importance of tools for prevention and early detection of cancer. This work aims to investigate the applicability of screening strategies for early detection of oral cancer. Since there are some systematic reviews already published on this topic, the proposal is to perform an overview (or umbrella review) of systematic reviews. The databases searches resulted in 2145 articles, and other sources of information added another 114 articles. After the electronic and manual detection of duplicate articles, along the first phase of the review, 83 articles were selected for the second phase. Finally, 46 systematic reviews were included in this study. The risk of bias assessment resulted of 9 systematic reviews with high confidence were selected to summarize the current evidence. Readers should critically evaluate systematic reviews, even though they are considered the design with the highest level of evidence. Oral cancer screening with visual inspection by trained professionals and access to oral health has resulted in an accurate, reliable and cost-effective assessment of high-risk individuals. The most promising auxiliary methods were those based on autofluorescence and cytopathology. Screening strategies should not be discarded, as there is still a lack of high-quality studies on this topic.

Keywords: Oral cancer. Early detection. Screening. Morbidity. Mortality.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de formação profissional e acesso à saúde bucal...	41
Tabela 5.2- Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de exame clínico e rastreamento populacional .....	42
Tabela 5.3- Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de avaliação econômica do rastreamento .....	45
Tabela 5.4- Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de citopatologia .....	46
Tabela 5.5- Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de corantes vitais .....	48
Tabela 5.6- Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de luminescência.....	49
Tabela 5.7- Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de espectroscopia .....	52
Tabela 5.8- Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de inteligência artificial .....	53
Tabela 5.9- Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas comparando diversas técnicas.....	54
Tabela 5.10- Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas no trabalho com a ferramenta AMSTAR-2 .....	59





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR-2	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
CBG	Camila de Barros Gallo
CEB	Carcinoma epidermóide de boca
DPMO	Doenças potencialmente malignas orais
ECR	Ensaio clínico randomizado
EGR	Eduardo Galves Rodrigues
FI	Fator de impacto do periódico
GBM	Gabriela Banacu de Melo
IC95	Intervalo de confiança de 95%
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIOS	População, Intervenção, Desfecho e Desenho do Estudo
PRISMA	Principais Itens para Relatar em Revisões Sistemáticas e Meta-Análises
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RS	Revisão sistemática
UBS	Unidade Básica de Saúde



## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	19
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	21
3	PROPOSIÇÃO .....	33
4	MATERIAIS E MÉTODOS .....	35
5	RESULTADOS .....	38
6	DISCUSSÃO .....	61
7	CONCLUSÕES .....	73
	REFERÊNCIAS .....	75
	APÊNDICES .....	86
	ANEXOS .....	94



## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença crônica e multifatorial que pode se iniciar em qualquer tecido ou órgão do corpo. A partir do momento em que as células sofrem um acúmulo de determinadas mutações, por influência genética e/ou ambiental, passam a apresentar divisões celulares descontroladas, comprometendo assim o funcionamento do organismo (1). Em 2020, 19.292.789 novos casos de câncer foram notificados no mundo, deste total sendo 377.713 casos de câncer de boca, o que equivale a quase 2% dos novos casos (2). Nesse mesmo ano, foram registrados 9.839 novos casos de câncer na cavidade oral e lábios no Brasil, sendo o 17º tipo de câncer mais prevalente (3).

O carcinoma espinocelular ou epidermóide é o tipo histológico mais comum dos cânceres de boca, representando cerca de 90% dos casos (4). Os fatores etiológicos principais são hábitos nocivos de tabagismo e etilismo, atingindo mais frequentemente indivíduos do sexo masculino, a partir da 5ª década de vida (4).

A mortalidade relacionada ao carcinoma epidermóide de boca (CEB) ainda é muito elevada, principalmente quando a doença é diagnosticada tardiamente. Estima-se que cerca de 70% dos diagnósticos são realizados em estágios avançados da doença (5). No ano de 2020, no Brasil, ocorreram 4.198 óbitos referentes ao CEB (6), o que leva a uma preocupação dos profissionais de saúde, uma vez que esse número vem apresentando uma tendência crescente (5, 6).

O diagnóstico do CEB em estágios iniciais está relacionado a um tratamento com menor morbidade e melhor prognóstico, melhores taxas de sobrevida e uma maior qualidade de vida do paciente (7).

O rastreamento das lesões deve ter início a partir do levantamento de pacientes com lesões compatíveis com doenças potencialmente malignas orais (DPMO) até lesões de CEB iniciais, tomando como padrão-ouro a biópsia tecidual, que é um procedimento que requer experiência do operador e é invasivo (7),(8).

Estratégias não invasivas vem sendo elaboradas e aperfeiçoadas ao longo dos anos, com o objetivo de auxiliar no diagnóstico e auxiliar na tomada de decisões clínicas, para a detecção precoce de lesões malignas e DPMO. Dentre essas estratégias, são exemplos: técnicas de detecção por imagem óptica, como a autofluorescência; técnicas de coloração dos tecidos, como o uso da solução de lugol

ou azul de toluidina ou rosa bengala; o autoexame; o exame clínico convencional; a citologia esfoliativa; o rastreamento (exame clínico visual convencional para detecção em massa); biomarcadores; entre outros (9, 10).

No Brasil, já foram relatadas estratégias para prevenção e diagnóstico precoce do CEB, das quais se destacam a confecção e distribuição de materiais impressos com o intuito de orientar a condução de campanhas, estabelecimento de fluxos de referência e contra-referência, ampliação da quantidade de serviços voltados ao diagnóstico de lesões orais, capacitação de profissionais com auxílio de especialistas (11, 12). Essas medidas podem objetivar uma prevenção primária ou secundária, sendo a primeira realizada através do estímulo à menor exposição aos fatores de risco, e a segunda voltada para a identificação precoce de lesões orais, o que pode levar a chance de cura para até 90% dos casos (12, 13).

Não há um consenso na literatura sobre o real impacto e validade dessas estratégias e ações preventivas para a detecção precoce do CEB, colaborando com a redução de sua mortalidade. Existem diversas revisões sistemáticas publicadas neste tema, com qualidade e resultados variáveis e a literatura tende a apontar que não há um impacto relevante como resultado destas ações (14).

Ainda assim, dada a elevada taxa de mortalidade do CEB e as sequelas derivadas do tratamento deste, foi sancionada a lei nº 14.328, em 20 de abril de 2022, instituindo o mês de julho como Mês Nacional do Combate ao Câncer de Cabeça e Pescoço, em razão do dia 27 de julho ser o “Dia Mundial de Conscientização e Combate ao Câncer de Cabeça e Pescoço”. Esta ação legislativa pretende dar visibilidade ao tema quanto à necessidade de ações de prevenção e diagnóstico precoce desta doença (15).

Desta forma, a compilação das evidências científicas atuais neste assunto pode contribuir para o esclarecimento da viabilidade e impacto dessas estratégias, colaborando na decisão ou reestruturação de ações para que o quadro epidemiológico, quanto ao diagnóstico do câncer de boca, possa ser alterado.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

O câncer de boca é uma doença com incidência global e permanece como um problema de saúde pública importante apesar dos avanços já feitos em seu tratamento, apresentando ainda altas taxas de morbimortalidade (13).

A população mais afetada é composta por homens, com mais de 40 anos, com baixo nível de escolaridade e socioeconômico (13). Na população idosa, o número de casos de câncer de boca vem aumentando consideravelmente, com uma projeção de aumento de 66,2% no número de novos casos nos próximos 20 anos, tendo relação direta com o aumento da longevidade da população (16). Por outro lado, cerca de 6% dos casos ocorre em indivíduos com menos de 45 anos de idade. Nesse público, há uma proporção mais equilibrada da prevalência entre homens e mulheres, sendo de 1,2:1 (17).

Em 2020, segundo a OMS, foram registrados 9.839 novos casos de câncer na cavidade oral e vermelhão de lábios no Brasil, sendo o 17º tipo de câncer mais prevalente (3). Entre os homens, de acordo com o INCA, o câncer na cavidade oral foi o 5º tipo de neoplasia maligna mais incidente, sendo 5% do total de novos casos. Entre as mulheres, esse número foi inferior a 2% dos novos casos (18).

No Brasil, os Estados com maior número de casos de CEB são diferentes para indivíduos do sexo masculino e feminino. Enquanto os casos entre os homens são mais frequentes nas regiões Sul e Sudeste, os casos entre mulheres tendem a ser mais comum nos Estados do Nordeste. De acordo com os dados do INCA do ano de 2020, os 5 Estados brasileiros com maiores taxas brutas de incidência por 100 mil homens foram (em ordem decrescente): Santa Catarina, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Paraíba. Já entre as mulheres, os estados com maior incidência foram: Santa Catarina, Rio Grande do Norte, Paraíba, Sergipe e Ceará (18, 19).

Segundo a OMS, em 2020 ocorreram 177.757 mortes relacionadas ao câncer de boca em nível mundial. No Brasil, esse número foi de 4.198 mortes, equivalendo a 2,3% do total de óbitos por câncer, porém correspondendo a quase metade do número de novos casos de CEB (18, 20). As altas taxas de morbimortalidade relacionadas ao câncer de boca estão diretamente relacionadas ao diagnóstico tardio da doença (11). Cerca de metade dos casos são diagnosticados em estágios avançados (III ou IV) e com isso, há uma taxa de sobrevida expressivamente menor (cerca de 50% em 5

anos, dependendo do sítio do tumor) em relação a taxa de sobrevida em pacientes diagnosticados em estágios precoces, que pode chegar a mais de 80% (16, 21).

A etiologia do câncer de boca é multifatorial, sendo um somatório de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (22). O hábito nocivo de tabagismo é o fator de risco mais associado ao câncer de boca, sendo considerado também um dos mais críticos para o paciente (22, 23). O tabaco apresenta diversos componentes carcinogênicos, prejudicando processos de reparo de DNA e o metabolismo celular (22). Fumantes apresentam de 5 a 17 vezes mais chance de desenvolverem um câncer de boca em comparação aos não fumantes, sendo que esse risco aumenta proporcionalmente com a quantidade de cigarros fumados por dia (23).

Outras formas de utilização do tabaco, como os hábitos de mascar folhas de tabaco isoladamente ou com outras substâncias (betel e outras especiarias), inalar (rapé) e fumo invertido (porção incandescente do cigarro dentro da boca) também estão associadas com o desenvolvimento do câncer de boca (22, 23). Estas formas de uso não são frequentes na população brasileira (24).

Além do tabagismo, outro hábito de risco para a doença é o etilismo. Discute-se na literatura se o álcool etílico pode ser considerado um fator de risco isolado para o câncer de boca. De modo geral, as evidências científicas apontam que o álcool possui pouco potencial para gerar alterações epiteliais displásicas quando isolado (22) e que seu consumo associado ao do tabaco tem efeito sinérgico e pode fornecer ao indivíduo um risco até 100 vezes maior no desenvolvimento de neoplasias malignas em boca (23).

Outros fatores etiológicos, como deficiências nutricionais e dietas baixas em nutrientes, consumo de mate (chimarrão), imunossupressão e vírus oncogênicos (como o HPV) também podem estar relacionados ao câncer de boca. Em relação ao carcinoma epidermóide em vermelhão de lábio, o principal fator etiológico associado é a exposição à radiação ultravioleta B (25).

Outro fator de risco para o desenvolvimento do CEB é a desigualdade social. Indivíduos com condições socioeconômicas mais precárias apresentam uma maior exposição aos fatores de risco (26, 27) e há uma maior incidência do CEB em países em desenvolvimento (cerca de 2/3 do total de casos) (28). Acredita-se que alguns dos fatores que corroboram com essa assertiva são que as lesões do carcinoma epidermóide de boca (CEB) (das quais 90% dos casos são do tipo carcinoma espinocelular ou epidermóide) em estágio iniciais e algumas doenças potencialmente



malignas orais (DPMO) são assintomáticas e podem apresentar diferentes manifestações clínicas. Essas características, associadas à falta de acesso ao cirurgião-dentista e a formação precária de profissionais em países com menor desenvolvimento dificultam o diagnóstico precoce da doença (23).

## 2.2 LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS

Como características clínicas, as lesões iniciais do CEB são variadas e podem se apresentar como leucoplasias, leucoeritroplasias ou eritroplasias, progredindo para ulcerações profundas e bordas em rolete (lesões endofíticas) ou, mais raramente, para lesões exofíticas nodulares. O sítio mais acometido da cavidade oral é a língua (cerca de 40% dos casos), seguida pelo assoalho bucal (23).

O CEB pode ser precedido por DPMO, que por sua vez, apresentam diferentes taxas de transformação maligna e características clínicas diversas. Não há um padrão para a transformação maligna dessas lesões e a etiologia e processo de malignização ainda não são bem estabelecidos (29).

Como exemplos de DPMO, podem ser citadas: leucoplasia, leucoeritroplasia, eritroplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa, fibrose submucosa oral, queilite actínica, palato nicotínico em tabagistas invertidos, líquen plano oral e lúpus eritematoso (29, 30). As maiores taxas de transformação maligna dentre essas lesões pertencem às leucoplasias verrucosas proliferativas, seguidas pelo palato nicotínico em tabagistas invertidos, eritroplasia, fibrose submucosa oral e leucoeritroplasia (31).

A eritroplasia também é uma lesão com diagnóstico por exclusão, sendo caracterizada como uma placa ou mancha vermelha com margens bem definidas e é um termo clínico, afetando com maior frequência os homens com idade avançada (23, 29). A lesão pode ter sintomatologia dolorosa, com leve sensibilidade ao toque e desconforto. Os sítios mais afetados pela eritroplasia são: o assoalho, borda lateral de língua, região retromolar e palato mole (23, 29). Apesar de não ser tão comum como a leucoplasia, a eritroplasia apresenta maiores taxas de displasia (100%) e transformação maligna (30 a 50%) (23, 30).

A leucoplasia é uma lesão em forma de placa branca, não removível à raspagem, geralmente assintomática e inespecífica, sendo um termo clínico (23, 29). É encontrada mais comumente em homens com mais de 50 anos, sendo que a prevalência aumenta conforme a idade do indivíduo (23). Os sítios intraorais mais

acometidos por essa lesão são a borda de língua e mucosa jugal, com prevalência de cerca de 20% em cada sítio (32).

Em uma revisão sistemática realizada por Warnakulasuriya et al. (33), os autores identificaram uma taxa de malignização de 3,5% em leucoplasias. Dentre os fatores de risco para malignização, aqueles que foram mais relevantes para leucoplasias foram lesões com aspecto clínico heterogêneo, maior grau de displasia, idade avançada, sexo feminino e lesões com extensão superior a 200 mm<sup>2</sup>. A leucoplasia verrucosa proliferativa é um tipo de apresentação clínica da leucoplasia, com acometimento multifocal, persistente, irreversível e de progressão lenta. Essa lesão apresenta o maior risco de malignização, com taxas de transformação estimadas em 49,5%, sendo que as lesões podem originar tanto carcinomas epidermoides quanto carcinomas verrucosos (30).

A leucoeritroplasia por sua vez é caracterizada pela combinação de placas e manchas esbranquiçadas e avermelhadas, geralmente com predomínio de placas brancas com as mesmas características da leucoplasia. Pode gerar leve sintomatologia dolorosa e apresentar margens irregulares. Histologicamente, as áreas que apresentam maiores graus de displasia são as eritroplásicas (29, 31).

A queilite actínica é uma DPMO em vermelhão de lábio que afeta mais frequentemente indivíduos leucodermas, a partir da 5ª década de vida e com histórico de exposição crônica aos raios solares ultravioleta. A lesão ocorre principalmente em lábio inferior (90%), sendo caracterizada clinicamente por uma atrofia do vermelhão de lábio e perda do contorno labial, podendo apresentar fissuras, descamações e eversão do sulco labial (34). Normalmente, em seu estágio inicial, a queilite actínica é assintomática. Não há um levantamento no Brasil específico para a incidência do câncer de vermelhão de lábio e de transformação maligna da queilite actínica (34).

A partir do diagnóstico de uma DPMO, independentemente do tipo de tratamento aplicado, é indicado o acompanhamento clínico deste indivíduo, visto o risco de desenvolvimento de um CEB. E tanto na fase de diagnóstico, quanto nas reavaliações de uma eventual transformação maligna, o procedimento considerado como padrão-ouro é a biópsia (29, 31).

### 2.3 AÇÕES PREVENTIVAS E ESTRATÉGIAS PARA A DETECÇÃO E DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CEB

Ao ser diagnosticado em estágios iniciais, o câncer de boca evolui com melhor prognóstico, reduzindo a morbidade e elevando a taxa de sobrevivência em 5 anos de 40% para 80%.(35). Neste sentido, ações de prevenção tem um papel crucial para esta finalidade.

A prevenção do câncer de boca pode ser classificada em ações primárias, secundárias e terciárias. A prevenção primária do CEB consiste em evitar o desenvolvimento da doença, por meio de ações educativas quanto aos fatores de risco e a conscientização de hábitos nocivos. Em ações secundárias de promoção à saúde, o foco é a detecção precoce de DPMO e do CEB. Por fim, as ações terciárias visam aumentar a qualidade de vida do indivíduo diagnosticado com CEB, com foco em reduzir a morbidade da doença (35, 36).

Uma das estratégias que buscam detectar doenças em fase precoce é o rastreamento, que consiste na formulação de testes aplicados a uma população livre da doença com o intuito de identificar e distinguir os indivíduos que podem vir a ter a doença. Os programas de rastreamento podem ser aplicados para uma população completa (rastreamento em massa), para indivíduos com características consideradas de alto risco para a doença (rastreamento seletivo) ou então para indivíduos que buscam algum serviço de saúde por outros propósitos (rastreamento oportunista). Idealmente, os testes aplicados em programas de rastreamento devem ser simples, seguros, favoráveis na relação custo-benefício e aceitáveis do ponto de vista clínico, ético e social (36).

Assim como para a população geral ou de risco, a disseminação de conhecimento para os profissionais da saúde também desempenha importante função na detecção precoce do CEB. Principalmente em regiões de maior incidência da doença, é essencial que os cirurgiões-dentistas adquiram conhecimentos (entendimento sobre apresentações clínicas e fatores etiológicos) e práticas (demonstração de conhecimentos através de ações) referentes ao CEB e DPMO (37).

### 2.3.1 EXAMES COMPLEMENTARES PARA A DETECÇÃO DE CEB

Em relação ao câncer de boca, os programas de rastreamento são fundamentalmente baseados no exame clínico convencional. Discute-se na literatura se o rastreamento do câncer oral seria capaz de reduzir sua mortalidade e acredita-

se que essa estratégia seja efetiva e com bom custo-benefício quando voltada para o público de alto risco, como usuários crônicos de tabaco e álcool (36, 38).

O exame clínico convencional demanda o conhecimento, por parte do profissional dos aspectos da normalidade para que as alterações sejam reconhecidas (37). Mais ainda, diante de uma alteração suspeita, envolve o uso de exames complementares, como a biópsia incisional e procedimentos menos invasivos vêm recebendo cada vez mais a atenção dos pesquisadores, seja para aprimorar a técnica de diagnóstico, ajudando o clínico a selecionar a melhor área para biópsia, ou para favorecer a detecção de lesões e estágio iniciais (39).

Métodos de coloração tecidual vem também sendo estudados e utilizados para aprimorar a técnica de diagnóstico do câncer de boca. Esses métodos são baseados na aplicação de corantes metacromáticos, isto é, pigmentos que coram tecidos a partir da interação com estruturas celulares, indicando ao clínico as regiões de maior displasia em lesões suspeitas (39).

Um dos corantes metacromáticos mais utilizados no âmbito da estomatologia é o azul de toluidina, um corante catiônico de cor azul royal. Apesar do mecanismo de ação não ser completamente esclarecido, acredita-se que se baseia na forte afinidade que o azul de toluidina possui por ácidos, o que promove um maior acúmulo do corante em regiões de alta proliferação celular, uma vez que possuem maior quantidade de DNA, RNA e ácido láctico. Quanto à técnica, o azul de toluidina 1% é aplicado por 30 segundos sobre o tecido, precedido pela aplicação de ácido acético 1% para remoção de película de saliva e bactérias (35, 40). Devido seu mecanismo de ação estar ligado a regiões de proliferação celular e pH ácido, é possível afirmar que a especificidade dessa técnica para a identificação de neoplasias malignas pode ser baixa, uma vez que demais tecidos, como aqueles submetidos a estímulos traumáticos e inflamatórios, podem também apresentar esses aspectos e consequente afinidade ao corante (41).

Outro corante clássico e rotineiramente utilizado para auxiliar na identificação de regiões neoplásicas, especialmente em ginecologia, é a solução de Lugol, composta por iodo inorgânico, iodeto de potássio e água. A solução de Lugol interage com o glicogênio presente no citoplasma celular, corando o tecido em marrom. As regiões teciduais pobres em glicogênio, como as áreas atróficas, displásicas e neoplásicas, não são coradas pelo Lugol, apresentando um aspecto amarelado pálido. Costuma-se utilizar uma solução de Lugol na concentração de 10%, que deve ser

aplicada por 2 minutos sobre o tecido, sendo possível repetir a aplicação caso necessário (42). Ao contrário do azul de toluidina, a solução de Lugol parece demonstrar maior especificidade do que sensibilidade, motivo pelo qual os dois corantes podem ser combinados para auxiliar a identificação de regiões displásicas e neoplásicas de forma mais precisa (43, 44).

Há um limitado número de estudos que utilizam o rosa bengala com o mesmo objetivo. Esse corante é um derivado tetraclorado e tetraiodado da fluoresceína sódica, rotineiramente utilizado na oftalmologia para identificação de condições patológicas oculares que geram ressecamento e lesões das camadas córnea e conjuntiva (45). Estudos preliminares realizados em DPMO por Du et al. (46) e Mittal et al. (47) demonstraram que o rosa bengala é capaz de corar tecidos displásicos com tons de rosa mais escuros. Sua utilização consiste em três passos, um bochecho inicial com água destilada por 1 minuto, seguido da aplicação do corante rosa bengala 1% sobre o tecido, durante 2 minutos, finalizando com um novo bochecho com água destilada para remoção do excesso do corante. O corante rosa bengala não interage com membranas e núcleos celulares em superfícies teciduais saudáveis, visto que possuem, nestas circunstâncias, uma camada de muco sobre o epitélio. Tecidos displásicos e neoplásicos também podem alterar a camada superficial da mucosa, permitindo assim uma interação com o corante e sendo observada, conseqüentemente, alteração da cor do tecido. Contudo, outras condições também apresentam prejuízo à camada de muco presente sobre o tecido, como epitélios hiperqueratinizados, displásicos e infectados por vírus, podendo assim prejudicar a especificidade do método (46, 47).

Outros métodos não invasivos para detecção de áreas suspeitas de neoplasias malignas exploram características ópticas desses tecidos, tais como fluorescência, reflectância e quimiluminescência (48).

Os métodos embasados em autofluorescência, dos quais podemos citar o Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) e o EVINCE®, baseiam-se no fenômeno de espalhamento, absorção e reflexão de luz que os tecidos saudáveis apresentam ao serem expostos a uma fonte de luz azul clara, com comprimento de onda entre 400 nm e 460 nm. Esse fenômeno, conhecido como autofluorescência, ocorre devido à excitação de fluoróforos presentes no tecido, como nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH), dinucleotídeo flavina adenina (FAD), elastina, colágeno, queratina e coenzimas celulares. Uma vez excitados pela absorção da luz,

os fluoróforos emitem fótons em comprimentos de onda mais longos, tornando possível, assim, a visualização do tecido normal num tom esverdeado. Tecidos com lesões malignas e DMPO possuem baixa concentração desses fluoróforos. Esse fato, em conjunto com alterações da arquitetura tecidual como espessamento do epitélio e aumento da microvascularização, são responsáveis pela perda da capacidade de fluorescência e, conseqüentemente, com a visualização de uma área escura após a aplicação da fonte de luz. Desta forma, a visualização dos tecidos com o auxílio de uma fonte de luz pode colaborar na diferenciação dos tecidos displásicos e neoplásicos de tecidos sadios (40, 48).

A técnica de avaliação pela autofluorescência apresenta boa sensibilidade, porém sofre com a identificação de falsos positivos, uma vez que tecidos inflamados apresentam as mesmas características ópticas. Isso ocorre devido à absorção e falta de reflexão dos fótons causada pela hemoglobina, proteína presente em altas concentrações em tecidos hipervascularizados (48). Outra característica importante do método é a pouca diferenciação fornecida entre tecidos com neoplasia maligna ou apenas displásicos. Sendo assim, sua utilização é mais eficiente para diferenciar tecidos sadios de tecidos lesionados, sejam eles displásicos ou malignos (8).

Diversos dispositivos com esta função foram desenvolvidos de modo a superar a capacidade de discriminação de alterações teciduais do VELscope® e EVINCE®. Um dispositivo intraoral multiespectral foi desenvolvido, denominado Identafi® 3000, combinando a emissão de luz azul similar ao VELscope® associada a comprimentos de onda verde-âmbar de 540 nm a 575 nm, para explorar a reflectância do tecido. A aplicação da luz verde-âmbar destaca visualmente áreas de neoangiogênese, fenômeno este provocado por lesões malignas, e que possuem uma arquitetura vascular distinta de tecidos inflamados. Os vasos formados em neoplasias malignas tendem a ter variações de diâmetro durante seu percurso, enquanto os vasos presentes em tecidos inflamados tendem a reduzir seu diâmetro de forma uniforme durante seu crescimento. Portanto, nesse método de espectroscopia de reflectância, as características microvasculares presentes em neoplasias malignas são responsáveis pela maior reflexão de luz, o que não é possível observar a olho nu e faz com que a especificidade do teste tenda a ser mais eficiente (49, 50).

Outro método de avaliação de características ópticas das lesões é a quimiluminescência, que se baseia na reflexão de luz em resposta a uma reação química. Nesta técnica, uma fonte quimiluminescente com comprimentos de onda de

430 nm, 540 nm ou 580 nm é aplicada aos tecidos após bochecho ou aplicação de solução contendo ácido acético 1%. Esta solução rompe a barreira glicoproteica do epitélio e desidrata o citoplasma celular, alterando as propriedades ópticas do tecido, pela diferença entre a relação núcleo-citoplasma de tecidos saudáveis, dos tecidos displásicos e das neoplasias malignas, visto que estes últimos apresentam um núcleo maior. Assim, ao ser aplicada uma luz quimiluminescente nos 10 minutos subsequentes à solução de ácido acético, os tecidos saudáveis absorvem a luz, já e os tecidos contendo células displásicas ou malignas, refletem a luz e são visualizados com a cor branca brilhante ou “acetobranca”.

Os representantes desse método são ViziLite<sup>®</sup>, ViziLite Plus<sup>®</sup> e Microlux/DL<sup>®</sup>. Assim como visto em outros métodos ópticos, essa técnica apresenta limitações em sua especificidade, uma vez que a mesma cor pode ser refletida por tecidos com outras alterações, como inflamação e hiperqueratose. Uma maneira de aprimorar o método é associá-lo ao azul de toluidina, ampliando sua especificidade (8, 50-52).

Saindo das estratégias de visualização direta isolada ou com auxílio de meios para aprimoramento, como a utilização de corantes e luminescência, a análise de material coletado da superfície dos tecidos bucais para análise citopatológica vêm sendo aperfeiçoadas ao longo dos anos, a fim de ser obtido um esfregaço mais representativo das lesões (53). A citologia esfoliativa é uma técnica minimamente invasiva que coleta células da superfície da mucosa para análise microscópica, podendo utilizar escovas (metálicas ou de nylon) para obtenção das amostras, que devem apresentar diferentes estratos celulares da lesão (camada basal, intermediária e superficial) para uma correta avaliação (54). É uma técnica classicamente utilizada no rastreamento do câncer de colo uterino, mas que ainda apresenta limitações para utilização com esta finalidade na detecção de DMPO e CEB (53).

A citologia esfoliativa pode ser realizada em base líquida, quando o material coletado é imerso em um tubo com líquido à base de metanol para preservação da amostra, apresentando como desvantagem o maior custo em comparação à técnica convencional. Contudo, essa técnica possui menor susceptibilidade a falhas na execução da técnica, evitando assim uma baixa representatividade celular no esfregaço coletado e artefatos advindos de erros na fixação (55). O OralCDx<sup>®</sup>, referido como “biópsia não invasiva”, permite a coleta de células de camada mais profundas da mucosa oral por meio de uma escova patenteada e analisada pelo laboratório da

empresa, que associa técnicas de inteligência artificial, para identificar células displásicas e malignas com acurácia superior à da citologia convencional (54).

### 2.3.2 RASTREIO POPULACIONAL POR MEIO DE PROGRAMAS GOVERNAMENTAIS E ASSISTÊNCIAS

Segundo o estudo de Badri, et al. (56), além da falta de acesso a serviços de saúde e uma avaliação clínica inadequada, um dos principais fatores que contribuem para um atraso no diagnóstico de câncer bucal é a falta de conhecimento dos pacientes em relação aos sintomas iniciais da doença e sítios mais afetados (56). Para atuar nesse âmbito, o autoexame é uma estratégia para diagnóstico precoce do câncer de boca que envolve a participação ativa do paciente, com conscientização de fatores de risco e lesões orais, ensinando o indivíduo a fazer a inspeção visual e palpação. É um teste de fácil realização, não invasivo e de baixo custo (57). Tem baixa sensibilidade, visto que os pacientes muitas vezes não são capazes diferenciar a mucosa normal de lesões. Por outro lado, há conscientização dos fatores de risco e pode atuar na motivação para a busca de tratamento (58).

Como já referido, muitos dos métodos de detecção precoce do câncer de boca são mais efetivos quando realizados em grupos de risco. Apesar dos grupos de alto risco para a doença já serem conhecidos, pouca atenção é dada por parte dos agentes governamentais para o planejamento e execução de ações de prevenção e promoção à saúde que busquem levar maior conhecimento, empoderamento e acesso a serviços de saúde para esse público (59).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preza pela importância do diagnóstico precoce e por ações preventivas como estratégias para redução do número de casos e da morbimortalidade associada ao câncer. O site da OMS tem informações gerais e recomenda a redução à exposição de fatores de risco, enfatizando a importância do acesso da população aos sistemas de saúde (60). Em 2021, na 74ª Assembleia Mundial da Saúde promovida pela OMS, foi aprovada uma resolução que recomenda uma abordagem preventiva ao invés da curativa, incentivando a promoção da saúde oral em todos os âmbitos (61).

Em relação às políticas de prevenção e detecção precoce adotadas pelo governo do Brasil, o site do Ministério da Saúde Brasileiro frisa a importância da promoção à saúde, como a conscientização dos grupos de risco e redução à



exposição aos agentes etiológicos carcinogênicos, como o tabaco e álcool. Além disso, O Ministério também aborda a relevância do aumento do acesso aos serviços de saúde e do diagnóstico precoce (62).

Apesar de não ser amplamente divulgada para a população em geral, em 2015 instituiu-se a comemoração da Semana Nacional de Prevenção do Câncer de Boca na primeira semana do mês de novembro (instituída pela Lei nº 13.230, de dezembro de 2015), que tem como um de seus objetivos principais estimular ações preventivas e campanhas educativas relacionadas ao câncer bucal, sendo estimuladas diversas ações preventivas, como a redução à exposição aos agentes etiológicos carcinogênicos, boa alimentação, boa higiene oral, o uso do preservativo. Nesta campanha, o autoexame é também estimulado (63).

A capital paulista faz anualmente uma campanha de prevenção e detecção precoce do câncer de boca nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), que ocorre concomitantemente à campanha de vacinação contra a influenza. A equipe odontológica faz orientações gerais sobre fatores de risco e higiene oral após a vacinação e os indivíduos são encaminhados ao atendimento odontológico da UBS para o exame da cavidade bucal, que é realizado por um cirurgião-dentista. Em caso de suspeita de neoplasia maligna, o paciente é encaminhado aos especialistas em Estomatologia dos Centros de Especialidades Odontológicas, onde é realizada a biópsia e, caso o diagnóstico seja confirmado, é feito o encaminhamento para a atenção terciária dar continuidade ao tratamento. Segundo dados da Prefeitura de São Paulo, foram diagnosticados 209 casos de câncer de boca em 2020, além de 231 casos em 2021, por meio dessa campanha. Nestes anos de 2020 e 2021, os homens com mais de 60 anos foram mais acometidos com a doença e a maioria deles relatou hábitos de risco. A língua foi o sítio mais frequentemente acometido pelas lesões de câncer diagnosticadas nesses dois últimos anos de campanha (64).

Uma publicação de dezembro de 2021 do site do Ministério da Saúde Brasileiro menciona apenas o autoexame, o exame clínico realizado por dentista e a biópsia como medidas de diagnóstico do câncer oral. Apesar do autoexame não possuir evidências científicas para ser considerada uma técnica de detecção precoce do câncer de boca, há um material informativo a respeito desse tema, além de diversas orientações e alertas para a população em geral e para o cirurgião-dentista (62).

E finalmente, em abril de 2022 foi sancionada a Lei de nº 14.328, que institui o mês de julho como Mês Nacional do Combate ao Câncer de Cabeça e Pescoço, mas não existem campanhas de veiculação nacional específicas para a prevenção do câncer de cabeça e pescoço ou de boca nos últimos 3 anos (15, 62).

### **3 PROPOSIÇÃO**

Realizar uma revisão de revisões sistemáticas (revisão sistemática do tipo guarda-chuva) que analisaram diferentes desfechos das diversas estratégias para a detecção e diagnóstico precoce do câncer de boca.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas no estudo;
- Analisar a validade e a confiabilidade das estratégias para a detecção e diagnóstico precoce do câncer bucal a partir das revisões sistemáticas de alta qualidade, presumindo o nível de evidência;
- Relacionar as evidências atuais às perspectivas futuras quanto à pesquisa e/ou implantação de ações para a detecção e diagnóstico precoce do câncer de boca.



## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática do tipo guarda-chuva foi realizada com base na versão mais recente do guia Principais Itens para Relatar em Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA-2020, ANEXO A) (65).

### 4.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Este estudo foi registrado na base de registro de protocolos de revisões sistemáticas *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número de registro CRD42021287693 (ANEXO B - Disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021287693](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021287693)).

### 4.2 PERGUNTA DE PESQUISA

“Existe alguma estratégia de rastreamento válida e confiável para detecção precoce do câncer de boca?”

### 4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade foram definidos segundo o acrônimo PIOS (População, Intervenção, Desfecho e Desenho do Estudo). Assim, foram incluídos os estudos que apresentaram os seguintes critérios: (P) câncer de boca e doenças com potencial de transformação maligna oral; (I) estratégias de triagem que podem incluir autoexame, exame clínico, citologia esfoliativa convencional ou em base líquida, imagem óptica, teste com azul de toluidina, lugol ou análises em saliva; (O) detecção precoce do câncer de boca, prognóstico de doenças com potencial de transformação

maligna oral, morbidade, mortalidade, sobrevida, fatalidade de caso, custo-efetividade, aceitação por parte dos participantes; (S) revisões sistemáticas.

Os critérios de exclusão foram: estudos duplicados; estudos indisponíveis na íntegra; estudos cuja estratégia para o rastreamento/ diagnóstico do câncer de boca foi baseada na detecção de biomarcadores moleculares; resumos de estudos apresentados em congressos; estudos com versão atualizada pela Cochrane; estudos contendo dados incluídos em outros estudos.

#### 4.4 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca bibliográfica incluiu todos os artigos publicados antes de 22 de março de 2022, em qualquer idioma e sem restrições de tempo ou de período de publicação. Foram desenvolvidas estratégias de busca eletrônica para cada uma das seguintes bases de dados bibliográficos: Cochrane Reviews, EMBASE, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus e Web of Science.

A estratégia completa de busca foi baseada nos seguintes termos: "câncer oral", "lesões pré-malignas", "diagnóstico precoce", "estratégias de rastreamento", "revisão de literatura" e seus sinônimos e termos relacionados, associados aos operadores booleanos "OR" ou "AND" de acordo com o critério estabelecido anteriormente no acrônimo PIOS (a busca detalhada para cada base de dados encontra-se no Apêndice 1).

A busca manual nas listas de referências bibliográficas dos artigos incluídos também foi realizada para encontrar estudos elegíveis adicionais e não recuperados na busca proposta, além de busca na literatura cinzenta (Google Scholar) e em bases de registros de revisões sistemáticas (PROSPERO e Open Science Framework) a partir das mesmas estratégias de busca das outras fontes de informação.

#### 4.5 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Os estudos foram selecionados em duas fases por dois revisores independentes (GBM e EGR). A primeira fase foi conduzida usando o programa gerenciador de referências EndNote® Web (Clarivate Analytics, Filadélfia, EUA) para coletar as referências bibliográficas de todas as buscas e excluir as duplicadas. Além disso, o aplicativo Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Doha, Catar) foi utilizado para facilitar e acelerar a primeira fase do processo seletivo dos artigos, que consistiu na avaliação dos títulos e resumos, de acordo com os critérios de elegibilidade.

Após a avaliação independente de todos os títulos e resumos das referências coletadas, os revisores GBM e EGR cruzaram os resultados e as discordâncias foram resolvidas consultando um terceiro revisor (CBG). Na segunda fase da revisão, os mesmos revisores independentes (GBM e EGR) leram todos os textos completos dos artigos selecionados na primeira fase, considerando os mesmos critérios de elegibilidade e verificando as listas de referências a fim de confirmar ou não a inclusão do artigo na análise. Assim como na primeira fase, em caso de discordância, foi realizada a consulta ao terceiro revisor (CBG) para a decisão final e seleção dos estudos incluídos nesta revisão.

#### 4.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois revisores independentes (GBM e EGR) coletaram os dados dos artigos selecionados e consolidaram a informação coletada, em conjunto com o terceiro revisor (CBG). As informações coletadas foram as seguintes: autor; ano de publicação; país; revista; objetivos; acrônimo PIOS; bases de dados utilizadas; número de trabalhos incluídos; desenho dos estudos incluídos; desfechos analisados; resultado e conclusão principal.

#### 4.7 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés de estudos selecionados foi avaliado por dois revisores independentes (GBM e EGR) utilizando a ferramenta de risco de viés *A Measurement*

*Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR-2)* (66). Os itens desta ferramenta foram classificados em “não”, “sim” ou “parcialmente sim”. Após a avaliação independente, o terceiro revisor (CBG) interveio para uma decisão final nos casos de discordâncias.

O risco de viés foi categorizado em “muito alto”, quando a revisão apresentou mais de uma falha crítica associada ou não a falhas não-críticas; “alto”, quando apresentou apenas uma falha crítica associada ou não a falhas não-críticas; “moderado”, quando apresentou mais de uma falha não-crítica, porém sem qualquer falha crítica; “baixo”, quando não apresentou nenhuma falha ou apenas uma falha não-crítica.

#### 4.8 SÍNTESE DE DADOS

Os dados coletados das revisões com baixo risco de viés foram analisados de forma descritiva considerando-se a validade, confiabilidade e nível de evidência das estratégias criticamente revisadas. A validade consiste na acurácia do teste, ou seja, na capacidade de um teste de medir aquilo que se propõe a medir. A confiabilidade corresponde à capacidade de um teste em reproduzir o resultado de forma consistente. O nível de evidência foi analisado de acordo com as diretrizes do grupo de estudos *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para estudos de diagnóstico.

## 5 RESULTADOS

As buscas realizadas nas bases de dados (Cochrane Reviews, EMBASE, Lilacs, Livivo, PubMed, Scopus, Web of Science) resultaram em 2145 artigos, e outras fontes de informações como bases de registro de revisões sistemáticas (PROSPERO e Open Science Framework) e literatura cinzenta (Google Scholar) acrescentaram mais 114 artigos. Após a detecção de artigos duplicados eletrônica (EndNote e Rayyan) e manualmente, 812 artigos foram excluídos, resultando em 1438 artigos para a primeira fase da revisão.



A avaliação dos títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão do estudo levou à exclusão de 1355 artigos. Desta forma, 83 artigos foram selecionados para a segunda fase da revisão, e foi possível acessar o texto completo de 82 deles, e realizada a leitura e avaliação segundo os critérios de elegibilidade.

Nenhum artigo adicional foi recuperado na avaliação das listas de referências bibliográficas dos estudos selecionados e 36 artigos foram excluídos (Apêndice 2) por serem: publicação prévia à revisão por pares, resumo de congresso, revisão Cochrane desatualizada, estudo envolvendo biomarcadores, estudo contendo dados incluídos em outros estudos ou estudo com enfoque em intervalo de tempo entre diagnóstico e tratamento.

Por fim, 46 revisões sistemáticas (RS) foram incluídas neste estudo (9, 10, 37, 67-109). A Figura 5.1 contém o fluxograma adaptado do PRISMA-2020 (65) detalhando todo o processo.

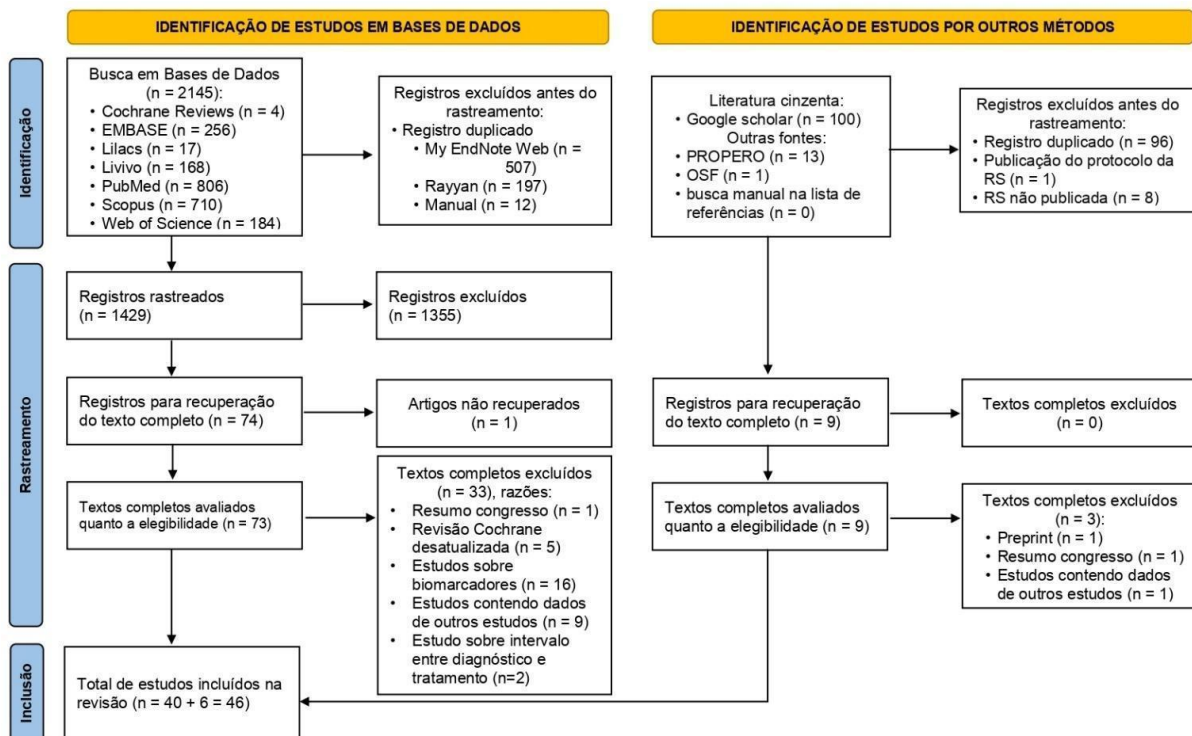
## 5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

Os dados extraídos das RS sobre as estratégias para detecção precoce do câncer de boca foram resumidos e apresentados nas Tabelas 5.1-5.9. Três RS foram conduzidas exclusivamente por autores brasileiros (75, 80, 88), 12 por autores europeus (Alemanha, Espanha, Itália, Polônia, Reino Unido e Romênia) (37, 72, 73, 76-79, 82, 85, 97, 99, 100), 4 por autores norte-americanos (81, 95, 96, 101) 9 por autores de outros países (Arábia Saudita, Austrália, China e Coreia do Sul) (9, 68, 84, 87, 93, 102, 104, 108, 109) e 18 por equipes multinacionais (10, 67, 69-71, 74, 83, 86, 89-92, 94, 98, 103, 105-107). O período das publicações foi de maio de 1989 a março de 2022, sendo que cerca de 50% das publicações aconteceram após 2020 (37, 67, 71, 78-80, 83, 84, 86-88, 90-92, 94, 98, 102-105, 107, 109). A língua inglesa foi utilizada na totalidade das RS avaliadas e apenas uma RS incluída foi publicada em outro idioma, no caso, português (88).

As RS foram agrupadas de acordo com o tema estudado dentre as diversas estratégias para detecção precoce do câncer de boca em: RS que avaliaram a formação profissional (37, 94) e acesso à saúde bucal (83) (Tabela 5.1), RS que avaliaram ações de rastreamento populacional (70, 76-78, 95, 97, 106) (Tabela 5.2),

RS que avaliaram os aspectos econômicos relacionados ao rastreamento populacional (91, 103) (Tabela 5.3), RS que avaliaram estratégias baseadas em citopatologia (68, 75, 107, 108) (Tabela 5.4), corantes vitais (84, 101) (Tabela 5.5), luminescência (69, 71, 72, 74, 80, 93, 98, 100, 102, 104) (Tabela 5.6), espectroscopia (79, 109) (Tabela 5.7), inteligência artificial (67, 86, 90) (Tabela 5.8) e RS que avaliaram comparativamente algumas das diferentes estratégias mencionadas (9, 10, 73, 81, 82, 85, 87-89, 92, 96, 99, 105) (Tabela 5.9).

Figura 5.1 - Fluxograma da busca pelos estudos na literatura de acordo com os critérios de seleção adaptado de PRISMA-2020



Fonte: A autora.

Tabela 5.1 - Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de formação profissional e acesso à saúde bucal (n = 3)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal defecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Coppola, 2021 Itália <i>International Journal Environmental Research and Public Health</i> (2.849)	Avaliar conhecimento, atitude e prática (CAP) sobre CEB entre os profissionais de saúde (médicos e dentistas). "Existe alguma diferença em CAP entre os profissionais em relação ao CEB?"	1. PubMed 2. SCOPUS *inglês	66 (8 na metanálise); transversal, sobre transversal comparativo, relacionados ECR, não- ECR	Conhecimento sobre aspectos relacionados ao CEB	STROBE	<b>Qualidade dos estudos:</b> heterogênea (49 >75% e 17 <75%). <b>Metanálise:</b> os dentistas têm melhor treinamento para identificar os fatores de risco: álcool (p < 0,001), idade (p < 0,012) e exposição ao sol (p = 0,0001); para realizar o exame intraoral (p < 0,0001) e para reconhecer as lesões brancas/ vermelhas (p < 0,020; p < 0,010). Mas apesar de conhecerem as características clínicas do CEB, tem limitação para o manejo dos pacientes (exame físico, anamnese, exame de fatores de risco, biópsia e encaminhamento). Os médicos têm melhor treinamento para fornecer aconselhamento para a cessação do tabagismo e são mais seguros em manejar os pacientes.	É obrigatório melhorar o conhecimento, atitudes e prática de dentistas e médicos sobre o CEB
Papadiochou, 2019 Grécia <i>British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> (1.35)	Avaliar a competência de médicos em relação a conhecimento, habilidades, atitudes, percepções, práticas e comportamentos (CAP) em relação ao CEB	1. MEDLINE 2. SCOPUS 3. Cochrane Library 4. CINAHL *inglês	26 (18 na metanálise); transversal, intervenção ao CEB	Conhecimento sobre aspectos relacionados ao CEB	STROBE	<b>Qualidade dos estudos:</b> os estudos da metanálise tinham baixo risco de viés (>75%), mas apresentavam heterogeneidade em relação às avaliações de CAP. <b>Metanálise:</b> com exceção do tabaco e álcool, o conhecimento sobre fatores de risco como DPMO foi moderado - leucoplasia (56%, IC95 32%-79%), eritroplasia (30%, IC95 8%-58%), e LPO (13%, IC95 0-41%) - e outros como HPV (42%, IC95 30%-54%), dieta (34%, IC95 17%-54%), e idade (45%, IC95 21%-70%) foi baixo. Grande parte dos profissionais incluíam o questionamento sobre tabaco (83%) e álcool (73%) em suas anamneses e se sentiam capacitados (78%) para orientação sobre o risco do CEB, a cessação do hábito e 27% tinham o exame da cavidade oral como rotina.	Há uma lacuna no conhecimento dos médicos acerca do CEB que proporciona um manejo ineficaz desta doença
Gupta, 2019 Austrália <i>BMC Systematic Reviews</i> (2.23)	Avaliar a relação entre frequência de visitas ao dentista e a incidência de CEB e CCP.	1. PubMed, 2. CINAHL 3. Cochrane Library	38 (13 na metanálise de CEB); caso-controle, outros	Associação entre visitas ao dentista e incidência de CEB e CCP	EPHPP	<b>Qualidade dos estudos:</b> 29 considerados de alta qualidade, 7 de qualidade moderada e 3 estudos considerados de baixa qualidade. <b>Metanálise:</b> ausência de visitas/ visitas não frequentes/ irregulares em dentistas têm risco estimado de CEB de 1.93 (IC95: 1.47-2.52, P < 0.001) em comparação aos indivíduos que frequentavam regularmente/frequentemente.	A visita ao dentista foi considerada um fator de proteção para o CEB

FI: fator de impacto; CEB: carcinoma epidermóide de boca; CCP: câncer de cabeça e pescoço; ECR: ensaio clínico randomizado; IC95: intervalo de confiança de 95%; MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; CINAHL: *Nursing and Allied Health Literature*; Escala EHP: *Effective Public Health Practice Project*; STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.

Fonte: a autora

Tabela 5.2 - Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de exame clínico e rastreamento populacional (n = 7)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Brocklehurst, 2013 Reino Unido <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (9.289)	Avaliar a efetividade dos métodos de rastreamento atuais na redução da mortalidade do CEB.	1. Cochrane Oral Health Group's Trials Register 2. Cochrane Central Register of Controlled Trials 3. MEDLINE 4. EMBASE 5. CancerLit	1; ECR	Efetividade das estratégias de rastreamento na diminuição da mortalidade por CEB	Cochrane risk of bias assessment tool	<b>Qualidade dos estudos:</b> alto risco de viés. <b>Análise descritiva:</b> neste único ECR, 191.873 participantes foram acompanhados durante 15 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade por CEB entre o grupo rastreado (15.4/100.000 pessoas/ano) e o grupo controle (17.1). Porém, considerando-se os hábitos nocivos, houve redução significativa (24%) na mortalidade entre os fumantes do grupo rastreado (30.0) e do grupo controle (39.0), com RR 0.76 (IC95: 0.60 a 0.97). Não houve diferença significativa nas taxas de incidência de CEB entre os fumantes dos dois grupos, porém houve uma redução de indivíduos diagnosticados com estágios a partir do III no grupo rastreado, com RR 0.81 (IC95: 0.70 to 0.93).	Há evidência de que o rastreamento populacional diminui a taxa de mortalidade do CEB em indivíduos de alto risco. Porém é necessária a realização de ECR mais criteriosos do ponto de vista metodológico
Downer, 2004 Reino Unido <i>Oral Oncology</i> (5.337)	Desempenho do rastreamento de indivíduos aparentemente saudáveis para o CEB e as DPMO	1. MEDLINE 2. EMBASE 3. CancerLit 4. CINAHL 5. AMED 6. BNI, 7.HMIC 8. DARE 9. Cochrane Library *1980-2002 *Inglês	7 (todos também incluídos na metanálise); prospectivos	Sensibilidade e especificidade	NR *qualidade do estudo considerada para inclusão na RS	<b>Metanálise</b> (ponderada, modelo de efeitos aleatórios): Sensibilidade = 0.848 (95% CI 0.730, 0.919) Especificidade = 0.965 (95% CI 0.930, 0.982) *Não houve diferença (P = 0.99), quanto a habilidade discriminativa, entre estudos de países como Inglaterra e Japão em que o rastreamento era realizado por dentistas e estudos de países do sudeste asiático em que o rastreamento era realizado por trabalhadores da área da saúde treinados	Alta capacidade de discriminação e consistência, independentemente da heterogeneidade dos estudos
Downer, 2006 Reino Unido <i>Oral Oncology</i> (5.337)	Efetividade do rastreamento para o CEB e as DPMO	1. MEDLINE 2. EMBASE 3. CancerLit 4. CINAHL 5. AMED, 6. BNI, 7.HMIC 8. DARE 9. Cochrane Library *1980-2002 *Inglês	NR NR	Morbidade, Mortalidade, Sobrevida, progressão, letalidade, rendimento, adesão, encaminhamentos e proporção anual de rastreados	NR	<b>Análise descritiva:</b> a adesão variou com o tipo de abordagem. A inclusão do rastreamento na consulta odontológica 100% de adesão. Outras formas (convites por carta, panfletos a ensaios de intervenção na comunidade) variaram de 12 a 100%. Poucos estudos acompanharam os pacientes rastreados por tempo suficiente para relatar os resultados de desfechos relevantes de saúde. Aumento na proporção de CEB diagnosticados em estágio I, diminuição do número de diagnósticos no estágio II e III, ausência de alteração na proporção diagnósticos no estágio IV.	Os dados disponíveis são insuficientes para uma determinação inequívoca acerca da efetividade do rastreamento

(continuação Tabela 5.2)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dado	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho e analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Essat, 2022 Reino Unido Head & Neck (2.69)	A acurácia da inspeção visual em relação à biópsia para o diagnóstico do CEB e de displasias intensas em DPMO por diferentes tipos de profissionais da saúde	1. MEDLINE 2. EMBASE 3. CINAHL 4. Cochrane Library *1990-2022	18; (14 na metanálise); retrospectivo prospectivo, e transversal	Sensibilidade, especificidade, falso positivo e falso negativo	QUADAS-2	<b>Qualidade dos estudos:</b> A maioria dos estudos têm risco de viés moderado. <b>Metanálise</b> (ponderada, modelo de efeitos aleatórios): Sensibilidade = 71% (IC95: 57%-81%) Especificidade = 85% (IC95: 68%-94%) Taxa de falsos positivos = 15% (IC95: 6%-32%) Taxa de falsos negativos = 29% (IC95: 19%-43%) A inspeção visual foi realizada por profissionais experientes, na maior parte dos estudos, e poucos compararam diferentes tipos de profissionais da saúde para uma análise conclusiva.	A acurácia da inspeção visual para o diagnóstico do CEB e de displasias intensas em DPMO é compatível com a de outros tipos de cânceres por avaliação não invasiva.
Patton, 2003 EUA Oral Oncology (5.337)	Avaliar a efetividade do rastreamento do câncer de boca em massa para detecção de CEB e DPMO, associado ou não a outros métodos.	1. MEDLINE 2. EBM Reviews 3. Cochrane Library *inglês *1966-2002	36; NR	Sensibilidade, especificidade, VPN e VPP	Escala própria	<b>Qualidade dos estudos:</b> a maior parte dos estudos foi realizada por profissionais especializados. <b>Análise descritiva:</b> a prevalência de DPMO variou entre 0.2% e 7.0%, e do CEB entre 0 e 0.1%. A sensibilidade, especificidade e VPP do ECI variou entre 71-95%, 64-99%, e 58-87% e a cobertura entre 12 a 100%. O rastreamento do CEB na população em geral é pouco efetivo, mas as DMPO podem ser encontradas pela maior prevalência. Assim, o acesso ao manejo da DPMO pode aumentar a efetividade do ECI na detecção precoce de CEB. Quanto as técnicas auxiliares, as evidências quanto ao uso do AT sugerem efetividade para diagnóstico de CEB.	A baixa adesão aliada a baixa prevalência de DPMO e CEB sugere que, em muitas regiões do mundo, o rastreo não implica em redução da morbidade e mortalidade e é inviável economicamente.
Paudyal, 2014 Reino Unido Oral Oncology (5.337)	Avaliar a aceitação do rastreamento de CEB fora do ambiente odontológico	1. EMBASE 2. MEDLINE 3. Cochrane Library.CINAHL 5.psycINFO 6.CancerLit 7. BNI *inglês *1975-2013	12; transversais, EQR, entrevistas, antes/depois	profissional de preferência, nível de ansiedade, adesão e custo	NR	<b>Análise descritiva:</b> a aceitação foi relacionada à avaliação pelo médico generalista fora do consultório em relação ao CD (desconhecimento desta atuação do CD), sem custo, ter conhecimento sobre o CEB reduziu a ansiedade no procedimento. A aceitação da inspeção visual é alta (98%), assim como associada a técnicas adicionais (AT), mas a aceitação da biópsia é reduzida (39%). Apenas 12% dos indivíduos propensos a adesão é do grupo de risco.	Alta aceitação e satisfação, principalmente quando os indivíduos possuem conhecimento em sobre o CEB

(continuação Tabela 5.2)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desteicho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Warnakulasuriya, 2014 Reino Unido <i>Journal of Oral Pathology and Medicine</i> (4.253)	Avaliar a viabilidade do rastreamento do CEB na população da Europa	1. MEDLINE 2. PubMed *inglês *francês *1980-2014 *estudos conduzidos na Europa	16; estudos estudos transversais de acurácia	Capacidade do rastreamento em identificar lesões/ condições suspeitas e a acurácia dos diagnósticos	Discussão por uma equipe de experts (Leonardo Partnership LDV-EU)	<b>Qualidade dos estudos:</b> apenas 6 estudos apresentaram dados de melhor qualidade pois seguiram os princípios de triagem médica (população rastreada imparcial, rastreadores calibrados, achados da triagem validados por um especialista). <b>Análise descritiva:</b> Estes 6 estudos demonstraram sensibilidade variando entre 0.69-0.98 e especificidade (0.71-0.96). Entretanto não há acompanhamento dos casos diagnosticados com CEB de forma a comprovar o benefício do rastreamento.	Não foram encontrados estudos do tipo ECR realizados na Europa para validar a eficiência da estratégia de rastreamento para CEB.

AT: azul de toluidina; CEB: carcinoma epidermóide de boca; DPMO: doenças potencialmente malignas orais; MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; EMBASE: *Excerpta Medica Database*; CancerLit: *National Cancer Institute's Database*; CINAHL: *Nursing and Allied Health Literature*; AMED: *Allied and Complementary Medicine Database*; BNI: *British Nursing Index*; HMIC: *Health Management Information Consortium*; DARE: *Database of Abstracts of Reviews of Effects*; NR: não relatado; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; Ferramenta QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*; EBM Reviews-ACP *Journal Club*: *Evidence-Based Medicine Reviews* - *American College of Physicians Journal Club*; psycINFO: *American Psychological Association Database*; ECI: exame clínico intraoral.

Fonte: a autora

Tabela 5.3 - Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de avaliação econômica do rastreamento (n = 2)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Mariño, 2020 Austrália <i>Journal of Public Health Dentistry</i> (1.63)	Identificar avaliações econômicas disponíveis sobre prevenção de doenças e condições bucais	1. EMBASE 2. PubMed 3. EconLit 4. NHS Economic Evaluation Database 5. LILACS 6. Scielo *inglês, espanhol, italiano, francês e português *1975-2018	33; ECR, ecológico, estudos transversais	Tipo e qualidade da avaliação econômica (instrumento: <i>University of York checklist</i> )	<i>University of York checklist</i>	<b>Qualidade dos estudos:</b> Os estudos que avaliaram aspectos económicos quanto à prevenção do CEB apresentavam baixo risco de viés (pontuação acima da média em relação ao desenho do estudo, coleta e análise dos dados de acordo com a ferramenta utilizada). <b>Análise descritiva:</b> O número de estudos que avaliaram os aspectos económicos de ações de prevenção e diagnóstico precoce do CEB (n=4) é significativamente mais baixo do que aqueles que investigaram a prevenção de cárie (n = 26). As avaliações económicas avaliadas foram: custo anual por CEB ou DPMO detectada, custo por vida salva e anos de vida ajustados pela qualidade.	Tendo em vista a alta morbimortalidade e o alto custo do tratamento do CEB, é necessário ampliar o número de avaliações económicas, a fim de reunir evidências de custo-benefício antes de implementar de ações de prevenção em nível governamental.
Thankappan, 2021 Índia <i>Head &amp; Neck</i> (6.655)	Avaliar o custo-efetividade de estratégias de detecção precoce do CEB utilizando métodos de inspeção visual.	1. MEDLINE 2. CINAHL 3. Econlit 4. EBSCOhost 5. EMBASE 6. Cochrane Library 7. Web of Science 8. KCI-Korean Journal 9. Russian Science Citation Index 10. Scielo	7; ECR, transversais	Tipo e qualidade da avaliação econômica	CHEERS	<b>Qualidade dos estudos:</b> baixo risco de viés (> 75%). <b>Análise descritiva:</b> avaliação de custo-utilidade por anos de vida ajustados pela qualidade (n = 5) e de custo-efetividade por custo por vida salva (n = 2) em diferentes populações: indivíduos com LPO, acima dos 40 anos e com alto risco para o CEB. Apenas 1 dos estudos foi realizado por um país em desenvolvimento (Índia). Tendo em vista a baixa taxa de transformação maligna do LPO, o rastreamento pode não ser custo-efetivo. As demais avaliações demonstraram razão custo-efetividade incremental (RCEI) que favorece o rastreamento como uma ação custo-efetiva.	O rastreamento do câncer bucal é uma estratégia custo-efetiva, especialmente em cenário oportunista (consulta odontológica) e em populações de alto risco.

CEB: carcinoma epidermóide de boca; CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards; DPMO: doenças potencialmente malignas orais; MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; EMBASE: *Excerpta Medica Database*; CINAHL: *Nursing and Allied Health Literature*; ECR: ensaio clínico randomizado; EconLit: *American Economic Association Database*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; LPO: líquen plano oral; Scielo: *Scientific Electronic Library Online*; EBSCO: *Business Source Complete Database*

Fonte: a autora

Tabela 5.4 - Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de citopatologia (n = 4)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho e analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Alsarraf, 2018 Austrália <i>Journal of Oral Pathology and Medicine</i> (4.253)	Avaliar a citologia convencional ou em meio líquido para a detecção precoce de CEB e/ou DPIMO	1. MEDLINE, 2. EMBASE 3. PubMed 4. SCOPUS 5. Cochrane Library 6. Web of Science *inglês	36; NR	Sensibilidade e especificidade	NR	<b>Análise descritiva:</b> Os valores médios de sensibilidade e especificidade foram: para o <i>citobrush</i> (n = 19, apenas 12 com resultados quantitativos) na técnica convencional - 69% e 51% e em meio líquido - 95% e 68%; para o uso da tecnologia <i>OralCDx</i> <sup>®</sup> (n = 8) - 71% e 32%; para o uso de escova de dentes (n = 6) na citologia convencional - 76% e 50% e em meio utilizando líquido - 75% e 50%; para o uso da escova <i>Orcellex</i> <sup>®</sup> na citologia em meio líquido (n = 1) - 66% e 99%.	A citologia com meio líquido apresentou vantagem significativa em relação à técnica convencional, mas não superou a biopsia (padrão-ouro).
Dolens, 2012 Brasil <i>Diagnostic Cytopathology</i> (1.24)	Avaliar a efetividade da citopatologia no diagnóstico de lesões orais	1. LILACS 2. PubMed 3. EMBASE 4. Web of Science 5. Cochrane Library *1966-2010	17 (14 na metanálise); prospectivos VPP e VPN	Sensibilidade, especificidade, NR	NR	<b>Análise descritiva:</b> 11 estudos avaliaram a citologia convencional, 2 em meio líquido e 4 com análise molecular. <b>Metanálise</b> (ponderada): sensibilidade de 0.942 (IC95%: 0.926-0.955), e especificidade agrupada foi de 0.970 (IC95%: 0.963-0.975). AUC = 0.9901 dos 3 testes comparados à análise histológica.	A citologia tem boa acurácia no diagnóstico de lesões bucais.
Yang, 2022 China <i>BioTech</i> (0,01)	Revisar técnicas aplicadas como métodos de amostragem e técnicas de teste para fins clínicos.	1. PubMed 2. Web of Science *inglês	202	Vantagens e limitações de cada técnica	NR	<b>Análise descritiva</b> A biopsia convencional é utilizada para o diagnóstico e análise morfológica. Enquanto isso, amostras líquidas como saliva, sangue e urina são utilizadas em análises moleculares a fim de se indicar biomarcadores para diversas funções (diagnóstico, resposta ao tratamento, prognóstico).	A biopsia continua sendo a principal modalidade para o diagnóstico do CEB. A biopsia líquida é promissora, menos invasiva e, assim, indicada para rastreamento.



(continuação Tabela 5.4)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Ye, 2015 China <i>Oral Oncology</i> (5.337)	Comparar a acurácia da citologia <i>OralCDx</i> ® à citometria de imagem de DNA nuclear no diagnóstico de CEB e DPMO.	1. MEDLINE 2. EMBASE 3. PubMed 4. Elsevier 5. Web of Science *1980-2014 *inglês	13; estudos transversais de acurácia	Sensibilidade e especificidade	QUADAS	<b>Qualidade dos estudos:</b> baixo risco de viés. <b>Metanálise</b> (ponderada, modelo de efeitos aleatórios/fixos): A sensibilidade, especificidade e <i>odds ratio</i> da citologia <i>OralCDx</i> ® foram de 86% (IC95: 81-90), 81% (IC95: 78-85) e 20.36 (IC95: 2.72-152.67); e para a citometria de imagem do DNA nuclear foram de 89% (IC95: 83-94), 99% (IC95: 97-100) e 446.08 (IC95: 73.36-2712.43). Houve diferença significativa na especificidade ( $p < 0,05$ ), mas não em relação à sensibilidade ( $p > 0,05$ ).	A citometria de imagem do DNA nuclear apresenta acurácia superior a da citologia <i>OralCDx</i> ®

AUC: *area under the ROC curve*; CEB: carcinoma epidermóide de boca; DPMO: doenças potencialmente malignas orais; EMBASE: *Excerpta Medica Database*; IC95: intervalo de confiança; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; NR: não relatado; QUADAS: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*; VPI: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

Fonte: a autora

Tabela 5.5 - Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de corantes vitais (n = 2)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal defecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Rosenberg, 1989 EUA <i>Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology</i> (2.589)	Avaliar a eficácia do rastreamento de CEB com o uso do AT.	NR	16 (12 na metanálise); NR	Sensibilidade, especificidade, VPN e VPP.		<b>Análise descritiva:</b> a sensibilidade do AT variou entre 97,8% a 93,5%, e a especificidade variou entre 92,9% a 73,3%. A taxa de prevalência variou de 8% a 50%. <b>Metanálise (sem descrição):</b> O melhor resultado foi obtido com a exclusão de lesões inflamatórias e do estudo de maior amostra (melhor cenário). Não há diferença significativa no VPN entre o melhor e pior cenário. Porém o VPP varia logaritmicamente de acordo com a prevalência em ambos os cenários, sendo ainda pior no pior cenário: numa prevalência de 0.001-0.1%, menos de 5% dos casos positivos são realmente CEB ou DMPO.	O AT tem melhor resultado no rastreamento de indivíduos de alto risco com alta sensibilidade. Porém é necessária a avaliação de custo-benefício, uma vez que o VPP é baixo (chance de falso positivo implica em necessidade de biópsia).
Hwang, 2020 Coreia do Sul <i>Otolaryngology-Head and Neck Surgery</i> (6.2)	Acurácia do AM no diagnóstico de CEB e DPMO.	1. PubMed, 2. Cochrane 3. EMBASE, 4. Web of Science 5. SCOPUS 6. Google Scholar *inglês	41; prospectivos e retrospectivos	FP, FN, VP e VN	QUADAS-2	<b>Qualidade dos estudos:</b> baixo risco de viés. <b>Metanálise (odds ratio de diagnóstico e AUC, modelo de efeitos aleatórios/fixos):</b> baixa heterogeneidade entre os estudos; odds ratio para diagnóstico = 20.017 (IC95: 10.65-37.63); AUC = 0.699; sensibilidade = 0.903 (IC95: 0.84-0.94); especificidade = 0.68 (IC95 = 0.60-0.75).	O AM apresentou alta sensibilidade e baixa especificidade. Não substitui a biópsia, mas pode ser adjunto à avaliação visual convencional devido à sua baixa toxicidade e custo.

AUC: *area under the ROC curve* (performance do teste diagnóstico); CEB: carcinoma epidermóide de boca; DPMO: doenças potencialmente malignas orais; EMBASE: *Excerpta Medica Database*; NR: não relatado; IC95: intervalo de confiança de 95%; Ferramenta; QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*; AM: azul de metileno; AT: azul de toluidina; FP: falso-positivo; FN: falso-negativo; VP: verdadeiro-positivo; VN: verdadeiro-negativo

Fonte: a autora

Tabela 5.6 - Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de luminescência (n = 10)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desrecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Awan, 2015 Arábia Saudita <i>The Journal of Contemporary Dental Practice</i> (0.90)	Avaliar a efetividade do VELscope® na detecção de CEB e DPMO	1. OvidMedline 2. PubMed *Inglês	11; transversal, prospectivo, teste diagnóstico e ECR	Sensibilidade, especificidade, VPN e VPP	NR	<b>Análise descritiva:</b> a sensibilidade variou entre 30 e 100%, a especificidade entre 15 e 92.3%, o VPP entre 6.4 e 58.1% e o VPN entre 57.1 e 100%. Nem todos os estudos realizaram biopsias das áreas sinalizadas pelo VELscope® e observou-se, nos estudos que fizeram avaliação histopatológica, incapacidade em distinguir lesões displásicas de não displásicas. <b>Qualidade dos estudos:</b> Menos de 25% apresentaram algum viés.	As evidências foram insuficientes para afirmar que a fluorescência tecidual possa ser usada no rastreamento de CEB. No entanto, pode ser uma ferramenta útil para especialistas.
Buenahora, 2021 Colômbia <i>Clinical Oral Investigations</i> (3.573)	Comparar o desempenho da AF e da QL com o exame visual clínico na detecção de DPMO, CEB e CEO	1. MEDLINE 2. EMBASE *Inglês	40; transversais	Sensibilidade, especificidade, VPN, VPP e acurácia	QUADAS-2	<b>Metanálise:</b> AF apresentou a maior sensibilidade (0.86 - IC95: 0.77-0.91), e o exame clínico apresentou a menor sensibilidade (0.63 - IC95: 0.45-0.78). O exame clínico apresentou a maior especificidade (0.78 - IC95: 0.65-0.87), a AF apresentou especificidade comparável ao exame clínico (0.72 - IC95: 0.61-0.81) e a QL a menor especificidade (0.48 - IC95: 0.28-0.69).	Os dispositivos de AF apresentaram níveis de precisão superiores na identificação de DPMO e CEB em comparação com o exame clínico e a QL.
Bustiuc, 2018 Romênia <i>International Journal of Medical Dentistry</i> (0.887)	Eficiência de dois técnicas de rastreamento de CEB e SPMO baseadas em luz (AF e QL)	1. PubMed 2. Science Direct *2010- 2017 *Inglês	15; NR	Sensibilidade e especificidade	NR	<b>Análise descritiva:</b> AF apresentou sensibilidade entre 22% e 100% e especificidade entre 8.4% e 96.3%. A QL apresentou sensibilidade entre 67% e 100%, e especificidade de 10% e 100%.	Os dispositivos VELscope®, Microlux/DL® e ViziLite® podem ser usados como auxiliares no rastreamento do CEB, tanto para a identificação de DPMO quanto da melhor área para biopsia.
Cicciù, 2019 Itália <i>Dentistry Journal</i> (2.42)	Avaliar a eficiência do VELscope® na avaliação da cavidade oral	1. PubMed 2. EMBASE 3. SCOPUS 4. Multidiscipli- nary Digital Publishing Institute *2009-2019 *Inglês	25; NR	Sensibilidade e especificidade	Escala própria	<b>Qualidade dos estudos:</b> o risco de viés dos estudos é incerto tanto em vista a falta de elementos para conclusão. <b>Análise descritiva:</b> a sensibilidade variou entre 22% e 100% com média de 70.19%; e a especificidade entre 8.4% e 100%, com de com média de 65,95%.	Embora não diferencie uma lesão benigna de uma maligna, o VELscope® pode auxiliar profissionais especialistas para orientar a realização da biopsia.

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Flores dos Santos, 2022 Brasil <i>Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</i> (3.631)	Avaliar a AF e as sondas fluorescentes como ferramentas para diagnóstico e manejo de DPMO	1. PubMed 2. SCOPUS 3. Web of Science 4. LIVIVO 5. Literatura cinzenta (Google Scholar, Proquest e Open gray) *Inglês	25 (10 na metanálise); clinical studies	Sensibilidade, especificidade, RV positiva e RV negativa	<i>JBIChecklist for Diagnostic Test Accuracy Studies</i>	<b>Qualidade dos estudos:</b> 14 artigos com baixo risco de viés, 9 moderado e 2 alto. <b>Análise descritiva:</b> 5 artigos analisaram sondas fluorescentes (3 avaliaram o 5-ALA) em aplicação de 5 minutos à 2 horas e sensibilidade entre 80 e 100% e especificidade de 54,2% e 96,6%. <b>Metanálise</b> (ponderada, <i>odds ratio</i> de diagnóstico, modelo de efeitos aleatórios): a AF (VELscope®) apresentou sensibilidade de 74% (IC95: 68-80) e especificidade de 57% (IC95: 53-60). A comparação da RV positiva foi significativa (1,65 – IC95: 1,09-2,49), já RV negativa e <i>odds ratio</i> de diagnóstico não foram significativas.	A inclusão de métodos baseados em AF na rotina clínica é promissora para auxiliar na detecção precoce da transformação maligna em DPMO, sem a exclusão da necessidade de biopsia
Nagi, 2016 Índia <i>Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugía Bucal</i> (2.047)	Avaliar a efetividade da AF e QL na detecção de DPMO e CEB.	1. PubMed 2. MEDLINE 3. Science direct *2005-2014 *Inglês	20; transversais	Sensibilidade e especificidade	NR	<b>Análise descritiva:</b> AF (VELscope®, n=10) com sensibilidade de 22 a 100% e especificidade de 16 a 100% e QL (VizLite®, n=10) com sensibilidade de 7,1 a 100% e especificidade de 0 a 27,8%. Com ambas as técnicas não foi possível diferenciar displasia de condições inflamatórias benignas.	Ambos os dispositivos são testes simples e não invasivos podem colaborar na avaliação clínica de profissionais com experiência e treinamento suficientes
Pereira Lima, 2020 Brasil <i>Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</i> (3.631)	Avaliar o uso da AF e sondas fluorescentes para o diagnóstico do CEB	1. PubMed 2. SCOPUS 3. Web of Science 4. EMBASE	45; NR	Sensibilidade e especificidade	<i>JBIChecklist for Diagnostic Test Accuracy Studies</i>	<b>Qualidade dos estudos:</b> 25 artigos com baixo risco de viés, 14 moderado e 6 alto. <b>Análise descritiva:</b> AF (n=28) o VELscope® foi o dispositivo mais utilizado com sensibilidade de 33 a 100% e especificidade de 12 a 88,6%. Sonda (n=18) o 5-ALA a mais utilizada, com sensibilidade de 90 a 100% e especificidade de 51,3 a 96%. Outras sondas: hipericina, rodamina 6 G, rodamina 610, porfirina e $\gamma$ -glutamil hidroximetil rodamina verde.	A AF e sondas fluorescentes apresentam alta acurácia para o diagnóstico do CEB, mas não substitui o exame histopatológico.

(continuação Tabela 5.6)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal defeito analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Rashid, 2014 Reino Unido <i>Journal of Oral Pathology and Medicine</i> (4.253)	Avaliar a efetividade da QL e de AF na detecção de CEB e DPMO para uso no setor primário e por especialistas	1. MEDLINE 2. PubMed *inglês *2004-2013	25; estudos transversais de acurácia	Sensibilidade e especificidade	Newcastle/ Ottawa Scale	<b>Qualidade dos estudos:</b> não conclusiva por falta de dados nos estudos primários. <b>Análise descritiva:</b> AF foi representada pelo VELScope® com sensibilidade de 30 a 100% e especificidade de 15.3 a 100%. QL foi representada pelo Vizilite® com sensibilidade de 77.3 a 100% e especificidade de 0 a 27.8% (42). A associação com o AT aumenta a especificidade (75.5 – 78%).	Há evidências limitadas para seu uso no setor primário, sendo ferramentas mais indicadas para especialistas por terem maior capacidade de discriminar lesões benignas de malignas.
Sethi, 2021 Austrália <i>International Journal of Environmental/ Research and Public Health</i> (3.789)	Análise da acurácia da microscopia confocal a laser no diagnóstico de CEB	1. PubMed 2. SCOPUS 3. Web of Science *inglês	6; estudos transversais de acurácia	Sensibilidade, especificidade, RV positiva e RV negativa	QUADAS-2	<b>Qualidade dos estudos:</b> 3 estudos com alto risco de viés e há heterogeneidade entre os estudos. <b>Metanálise</b> (ponderada, ORD, modelo de efeitos aleatórios): sensibilidade = 95% (IC95: 92-97); especificidade = 93% (IC95: 90-95); RV positiva = 10.85 (IC95: 5.4-21.7); RV negativa = 0.08 (IC95: 0.03-0.2); e ORD = 174.45 (IC95: 34.51-881.69).	A microscopia confocal a laser apresenta alta acurácia para o diagnóstico do CEB.
Tiwari, 2019 Austrália <i>Oral Diseases</i> (3.511)	Avaliar a eficácia da FO no diagnóstico e manejo do CEB e DPMO.	1. MEDLINE 2. Web of Science 3. EMBASE 4. SCOPUS *inglês	27; estudos transversais de acurácia	Sensibilidade e especificidade	QUADAS-2	<b>Qualidade dos estudos:</b> apenas 6 estudos com baixo risco de viés. <b>Análise descritiva:</b> 21 estudos avaliaram a FO em relação ao ECI – apenas ECI tem sensibilidade de 5.9-96.6% e especificidade de 42.9-97.8%; apenas FO tem sensibilidade de 30-100% e especificidade de 12.5-93% e ECI e FO combinados tem sensibilidade de 46-100% e especificidade de 6-74%.	A FO tem resultados promissores no manejo de DPMO, mas diminui a especificidade do ECI no diagnóstico de CEB e DPMO.

AF: autofluorescência; AT: azul de toluidina; CEB: carcinoma epidermóide de boca; DPMO: doenças potencialmente malignas orais; ECI: exame clínico intraoral; EMBASE: *Excerpta Medica Database*; FO: fluorescência óptica; IC: intervalo de confiança de 95%; JBI: *Joanna Briggs Institute*; MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; NR: não relatado; ORD: *odds ratio* de diagnóstico; QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*; QL: quimioluminescência; RV: razão de verossimilhança

Fonte: a autora

Tabela 5.7 - Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de espectroscopia (n = 2)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Faur, 2022 Romênia <i>International Journal of Oral &amp; Maxillofacial Surgery</i> (2.789)	Investigar o potencial da espectroscopia Raman no diagnóstico do CEB e CEO	1. PubMed *inglês *2010-2020	26; estudos transversais	acurácia	NR	<b>Análise descritiva:</b> a acurácia variou de acordo com a amostra, sendo 98% em tecido (biópsia), 88% no sangue, 73% na saliva, 89.1% na urina, 95% em células esfoliadas e 94% na mucosa oral na avaliação <i>in vivo</i> por meio de fibra óptica.	A espectroscopia Raman é promissora no diagnóstico de CEB e CEO.
Zhan, 2020 China <i>Journal of Raman Spectroscopy</i> (3.133)	Avaliar a acurácia da espectroscopia Raman no diagnóstico de CEB e DPMO	1. PubMed, 2. EMBASE 3. Web of Science 4. China National Knowledge Infrastructure 5. Literatura cinzenta	41; estudos transversais de acurácia	Sensibilidade, especificidade, RV positiva e RV negativa QUADAS		<b>Qualidade dos estudos:</b> nenhum tinha alto risco de viés, pontuação de 64.3 a 78.6%. <b>Metanálise</b> (ORD, AUC, modelo de efeitos aleatórios): CEB <i>in vivo</i> (n=5) teve sensibilidade de 0.91 (IC95: 0.89-0.92), especificidade de 0.85 (IC95: 0.84-0.86), RV positiva de 8.01 (IC95: 4.65-13.81), RV negativa de 0.10 (IC95: 0.05-0.20), ORD de 85.72 (IC95: 28.65-256.47) e AUC de 0.9284. DPMO <i>in vivo</i> (n=4) teve sensibilidade de 0.96 (IC95: 0.94-0.98), especificidade de 0.95 (IC95: 0.93-0.96), RV positiva de 25.85 (IC95: 9.18-72.78), RV negativa de 0.04 (IC95: 0.01-0.15), ORD de 839.25 (IC95: 274.50-2565.92) e AUC de 0.9932. Também foram feitas as análises <i>ex vivo</i> de amostra de fluidos corporais e de células esfoliadas.	A espectroscopia Raman não é invasiva e detectar mudanças moleculares antes das mudanças morfológicas ocorrerem.

CEB: carcinoma epidermoide de boca; CEO: carcinoma epidermoide de orofaringe; DPMO: doenças potencialmente malignas orais; EMBASE: *Excerpta Medica Database*; NR: não relatado; QUADAS: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*; RV: razão de verossimilhança

Fonte: a autora

Tabela 5.8 - Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas no tema de inteligência artificial (n = 3)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Alabi, 2021 Finlândia <i>Artificial Intelligence In Medicine</i> (6:69)	Utilização de ML para auxiliar no diagnóstico prognóstico do CEB	1. OvidMedline 2. PubMed 3. SCOPUS 4. Web of Science 5. IEEE *Inglês	41; estudos transversais	Sensibilidade, especificidade e acurácia	PROBAST	<b>Qualidade dos estudos:</b> 90% dos estudos possuíam baixo risco de viés. <b>Análise descritiva:</b> Os estudos de diagnóstico utilizaram dados de: hábitos de risco, frequência de consulta odontológica, imagens clínicas, resultados de AF, de espectroscopia e histopatológicos com os algoritmos MVS e RNA. A sensibilidade variou de 0.70 a 1.00, a especificidade variou de 0.57 a 1.00, e a acurácia de 63.4% a 100%.	Há potencial para a utilização de ML para o diagnóstico do CEB.
Khanagar, 2021 Arábia Saudita <i>Diagnostics</i> (3:24)	Aplicação e papel da IA no diagnóstico e previsão da ocorrência de CEB	1. PubMed 2. Google Scholar 3. SCOPUS 4. EMBASE 5. Cochran 6. Web of Science 7. Saudi Digital Library *Inglês *2000-2021	12; NR	Acurácia	QUADAS-2	<b>Qualidade dos estudos:</b> baixo risco de viés, o risco foi incerto quanto à seleção dos pacientes. <b>Análise descritiva:</b> algoritmos de IA: RNC (n=4) e RNA (n=4). A IA prevê, com precisão, a ocorrência de CEB pela análise de fatores predisponentes como idade, sexo, tabagismo e biomarcadores.	IA é mais precisa no diagnóstico de CEB do que os métodos convencionais de detecção da doença
Mahmood, 2020 Reino Unido <i>Oral Oncology</i> (5:337)	Precisão diagnóstica da IA para detecção e classificação de DPMO e CEB	1. Ovid 2. Web of Sciences 3. SCOPUS 4. Cochran library 5. Lit.cinzenta *2009-2020 *Inglês	11; NR	Acurácia	QUADAS-2	<b>Qualidade dos estudos:</b> apenas 1 estudo com baixo risco de viés, os demais variaram de moderado a alto. <b>Análise descritiva:</b> Os métodos baseados em IA foram empregados para análise de tomografias de displasia epitelial oral (n = 1), fibrose submucosa oral (n = 5), CEB (n = 4) e CEO (n = 1) com acurácia entre 79 e 100%.	Tendo em vista o alto risco de viés dos estudos, a acurácia pode estar superestimada, limitando a indicação da IA no diagnóstico de CEB e DPMO

CEB: carcinoma epidermóide de boca; CEO: carcinoma epidermóide de orofaringe; DPMO: doenças potencialmente malignas orais; EMBASE: *Excerpta Medica Database*; IA: inteligência artificial; IEEE: Institute of Electrical and Electronics Engineers; ML: *machine learning*; MVS: máquina de vetores de suporte; NR: não relatado; PROBAST: *Prediction model Risk of Bias Assessment Tool*; QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*; RNA: redes neurais artificiais; RNC: redes neurais convolucionais

Fonte: a autora

Tabela 5.9 - Resumo das características descritivas gerais das revisões sistemáticas incluídas comparando diversas técnicas (n = 13)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Carreras-Torras, 2015 Espanha <i>Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal</i> (2.047)	Avaliar o progresso na detecção precoce de DPMO e CEB	1. Cochrane 2. MEDLINE *2006- 2013 * inglês, francês e espanhol	60; metanálises, RS, estudos prospectivos e retrospectivos, consensos e entrevistas	Técnicas para diagnóstico de CEB, além do ECI.	NR	<b>Análise descritiva:</b> As técnicas avaliadas foram baseadas no uso de corantes vitais (ácido acético, AT, AM, Lugo, Rosa Bengala); AF (Velscope, identafi 3000); QL (Vizilite plus, Microlux/DL); histopatologia (biópsia); citopatologia (Oral CDx <sup>®</sup> , citologia em meio líquido, microdissecação a laser); análises moleculares (genética e epigenética); imagem (FDG-PET, Tomografia de Coerência Óptica); outras ( <i>Onco-chips</i> ).	As evidências científicas são insuficientes para suportar o uso de qualquer técnica para o diagnóstico precoce de DPMO e CEB.
Fuller, 2014 EUA <i>Head and Neck</i> (2.69)	Revisar as técnicas diagnósticas auxiliares para detecção precoce de CEB	1. PubMed 2. MEDLINE 3. Cochrane 4. Lista de referências *inglês *1993-2013	48 (25 na metanálise); estudos prospectivos	Sensibilidade, especificidade, e acurácia.	NR	<b>Metanálise</b> (agrupada, modelo de efeitos aleatórios/fixos): sensibilidade = 88.7 (IC95: 79.1-95.0), especificidade = 60.9 (IC95: 11.6-98.4) e acurácia = 77.6 (IC95:46.6-97.3). A heterogeneidade foi significativa para a especificidade e acurácia. A maior sensibilidade foi observada na ERD (98.6%), seguida pela AF (97.7%), e a menos sensível foi o AT (82.1%). A técnica mais específica foi a citologia (89.8%) e a menos específica foi o AT (52.8%).	Os métodos auxiliares de diagnóstico são promissores e encorajam novas pesquisas para tornar as evidências mais robustas.
Giovannacci, 2016 Itália <i>Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugía Bucal</i> (4.253)	Revisão de técnicas não invasivas para diagnóstico precoce de CEB e DPMO	1. MEDLINE 2. SCOPUS 3. Web of Knowledge *inglês	35; prospectivos, caso-controle, transversais, ECR	Sensibilidade e especificidade	NR	<b>Análise descritiva:</b> Foram estudadas 8 ferramentas de diagnóstico não invasivas. Sensibilidade (média): AF = 72.4%, QL = 86.7%, AT = 72.5%, QL+AT = 53.9%, RB = 91.9%, FO 5-ALA e PPIX = 99%, FL = 95%, EO = 88.6%. Especificidade (média): AF = 63.8%, QL = 38.4%, AT = 61.4%, QL+AT = 66.4%, RB = 73.7%, FO 5-ALA e PPIX = 60%, FL = 86%, EO = 80.2%.	Não há evidência de superioridade de uma ferramenta sobre a outra.



(continuação da Tabela 5.9)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Kammerer, 2015 Alemanha <i>Clinical Oral Investigation</i> (3.573)	Avaliar a sensibilidade e especificidade da QL associada ao AT na detecção de displasias em lesões suspeitas	1. PubMed 2. Lista de referências	9; estudos clínicos	Sensibilidade, especificidade VPP e VPV	NR	<b>Análise descritiva:</b> o sistema VizLite® teve sensibilidade de 100%, especificidade de 30%, VPP de 26% e VPV de 100%. Quando associado ao AT teve sensibilidade de 80%, especificidade de 97.5%, VPP de 89% e VPV 95%, denotando melhora significativa na especificidade.	O uso do AT em conjunto com a QL reduz o número de FP sem aumentar a taxa de FN. Porém, o nível de evidência clínica para justificar o uso desta técnica auxiliar é fraco suspeitas é fraco.
Kim, 2021 Coreia do Sul <i>Brazilian Journal of Otorhinolaryngology</i> (1.19)	Avaliar a eficácia de 6 métodos auxiliares no diagnóstico de DPMO e CEB	1. MEDLINE 2. SCOPUS 3. Cochrane Library 4. Google Scholar	22; prospectivos, retrospectivos, VPP e transversais	Sensibilidade, especificidade, VPV, VPP e acurácia.	QUADAS-2	<b>Qualidade dos estudos:</b> viés de publicação não significativo bias ( $p > 0.05$ ). <b>Metanálise em rede (modelo de efeito aleatório):</b> Sensibilidade - QL apresentou melhor resultado (5.08 [IC95: 2.22-11.62]), seguida da IBE (4.29 [IC95: 1.28-14.31]) e AF (2.98 [IC95: 1.44-6.17]). Não houve diferença significativa entre citologia, AT e ECI. Especificidade - AF apresentou pior resultados (0.36 [IC95: 0.14-0.93]). Não houve diferenças significativas entre os outros métodos e ECI. VPV - apenas a QL (2.81 [IC95: 1.41-5.59]) e a IBE (3.32 [IC95: 1.28-8.58]) apresentaram diferença significativa com o ECI. VPP e acurácia - não houve diferença significativa entre os 6 métodos e o ECI.	A IBE representa uma ferramenta útil para detectar DPMO. Os outros métodos (AF, QL, citologia e AT) têm poucos benefícios em comparação com o ECI. Tendo em vista os custos e possível desconforto para os pacientes, esses métodos não são recomendados como ferramentas auxiliares de diagnóstico.
Lepper, 2020 Brasil <i>Comunicação Científica e Técnica em Odontologia</i> (Indisponível)	Avaliar qual método de rastreamento apresenta maior acurácia para o diagnóstico precoce de CEB	1. PubMed 2. LILACS 3. Bireme 4. Scielo *português e inglês	12; NR	Sensibilidade e especificidade	NR	<b>Análise descritiva:</b> a citologia teve sensibilidade entre 23 e 94% e especificidade entre 32 e 100%. O AT em teve sensibilidade entre 56.1 e 80.9% e especificidade entre 56.9 e 88.3%	A detecção precoce do CEB tem o potencial de reduzir a morbidade e mortalidade desta doença. O AT e a citologia apresentaram valores de sensibilidade e especificidade relevantes.

(continuação da Tabela 5.9)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal defecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Lingen, 2017 EUA JADA (3.634)	Avaliar os benefícios e limitações dos meios auxiliares na detecção e avaliação de DPMO e CEB	1. MEDLINE 2. EMBASE 3. Cochrane Library	4 RS (37 estudos primários - ); transversal, coorte e ECR	Acurácia	AMSTAR, QUADAS, GRADE	<b>Qualidade dos estudos:</b> o risco de viés não foi conclusivo pela ausência de dados e a qualidade da evidência foi baixa. <b>Metanálise (agrupada):</b> os testes citológicos tiveram a maior acurácia em relação aos outros métodos auxiliares (AF, QL e corantes vitais) com sensibilidade de 0.92 (IC95: 0.86-0.98); especificidade de 0.94 (IC95: 0.88-0.99). A maior parte dos estudos foi desenvolvida na atenção à saúde secundária e terciária (clínicas especializadas e hospitalares).	A citologia parece ser a técnica auxiliar mais precisa. Porém tem alto número de FP e alto risco de viés. Profissionais generalistas não devem considerar como nenhum dos métodos avaliados como auxiliares na avaliação de DPMO e detecção de CEB.
Macey, 2021 Reino Unido Cochrane Database of Systematic Reviews (9.289)	Acurácia de testes auxiliares para detecção de DPMO ou CEB	1. MEDLINE 2. Cochrane Library 3. EMBASE 4. MEDION	41; estudos transversais, ECR	Acurácia	QUADAS-2	<b>Qualidade dos estudos:</b> alto risco de viés. <b>Metanálise (agrupada, modelo de efeitos aleatórios):</b> Corantes vitais (n = 14) tiveram sensibilidade de 0.84 (IC95: 0.74-0.90) e especificidade de 0.70 (IC95: 0.59 - 0.79); a citologia (n = 12) teve sensibilidade 0.91 (IC95: 0.81-0.96) e especificidade de 0.91 (IC95: 0.81-0.95); a luminescência (n = 1) teve sensibilidade de 0.91 (IC95: 0.77-0.97) e especificidade de 0.58 (0.22 a 0.87).	Nenhum dos testes auxiliares pode ser recomendado como substituto do padrão-ouro atual (biopsia) e a citologia, esta parece oferecer o maior potencial.
Mazur, 2021 Itália International Journal Environmental Research and Public Health (2.849)	Avaliar a eficácia das técnicas auxiliares em identificar corretamente a presença de DPMO.	1. MEDLINE (PubMed) 2. SCOPUS 3. Google Scholar 4. Cochrane Library	43; RCT, caso-control, transversais, coorte	Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia.	Jadad Scale para ECR e Newcastle-Ottawa scale	<b>Qualidade dos estudos:</b> 3 estudos com alto risco de viés (2 transversais e 1 coorte). <b>Metanálise (agrupada, modelo de efeitos aleatórios):</b> A análise global de todas as técnicas avaliadas (AF, QL, IBE, EO, corantes vitais) revelou tamanho de efeito negativo e pequeno (-0,14; IC95:-0,18 a -0,10) dessas técnicas quando comparadas à histopatologia (biopsia).	Nenhuma das técnicas analisadas pode substituir a biopsia. Resultados promissores, porém preliminares, com a técnica IBE.

(continuação da Tabela 5.9)

<b>Autor, ano País Revista (FI atual)</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Bases de Dados</b>	<b>Nº de trabalhos incluídos e desenho</b>	<b>Principal desfecho analisado</b>	<b>Análise de risco de viés</b>	<b>Resultados principais</b>	<b>Conclusão</b>
Omar, 2015 Arábia Saoudita <i>Head &amp; Face Medicine</i> (1.94)	Avaliar a validade do uso de tecnologias não invasivas avanzadas no diagnóstico do CEB.	1. MEDLINE 2. EMBASE 3. CINAHL *1990-2014 *inglês	163; prospectivos	Acurácia	QUADAS modificada	<b>Qualidade dos estudos:</b> baixo nível de evidência e no geral faltam muitas informações para uma avaliação adequada do risco de viés <b>Análise descritiva:</b> 6 estudos avaliaram a citologia Oral CDx®, 42 biomarcadores salivares e 115 biópsia óptica (AF, QL, diversas espectrometrias).	Biomarcadores salivares e a biópsia óptica são caminhos promissores para o diagnóstico não invasivo do CEB, inclusive atenção primária à saúde.
Patton, 2008 EUA <i>Journal of Dental and Association</i> (3.634)	Avaliar a efetividade do ECI e técnicas auxiliares no diagnóstico do CEB em rastreamento comunitário	1. PubMed 2. ISI 3. Web of Science 4. Cochrane Library *1966-2008 *inglês	23; estudos transversais de acurácia	Sensibilidade, especificidade, VPP, VPV	Escala própria	<b>Qualidade dos estudos:</b> os estudos eram focados em pacientes de alto risco e conduzidos por especialistas e não na população em geral. <b>Análise descritiva:</b> o AT apresentou maior eficácia em relação ao VELscope®, Vizilite®, Vizilite® Plus com AT, Microlux® DL, Orascope® DK e OralCDx®.	Não há evidências suficientes para apoiar ou refutar o uso de técnicas adjuvantes para aumentar a detecção de CEB em programas comunitários de triagem.
Preuss, 2014 Polónia <i>Dental and Medical Problems</i> (1.03)	Avaliar métodos de detecção precoce de CEB	1. MEDLINE 2. PubMed 3. OVID 4. Web of Knowledge *2000-2013 *inglês	48; estudos transversais de acurácia	Sensibilidade e especificidade	NR	<b>Análise descritiva:</b> a sensibilidade e a especificidade foram respectivamente para o AT 56.5-73.9% e 25-74.1%; para o AM 90% e 69%; para o Iugol 87.5% e 84.2%; para a QL 75.4-100% e 14.5 -26.8%; para a AF 97-98% e 94-100%; colposcopia 80% e 90%; citopatologia 77-98% e 100%; PAAF 80-100% e 80-100%; e técnicas moleculares 91% e 91%	A biópsia é o padrão-ouro atual para o diagnóstico do CEB. No entanto, os métodos auxiliares são altamente sensíveis e específicos e parecem ser eficazes.

(continuação da Tabela 5.9)

Autor, ano País Revista (FI atual)	Objetivo	Bases de Dados	Nº de trabalhos incluídos e desenho	Principal desfecho analisado	Análise de risco de viés	Resultados principais	Conclusão
Walsh, 2021 EUA <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (9.289)	Avaliar a acurácia do ECI, ECI associado a corantes vitais, autoexame e rastreamento remoto na detecção precoce de DPMO e CEB em adultos aparentemente saudáveis	1. Cochrane Oral Health's Trials Register 2. MEDLINE 3. EMBASE 4. Ovid	18; estudos transversais	Sensibilidade e especificidade	QUADAS-2	<b>Qualidade dos estudos:</b> 5 (4-ECI e 1- rastreamento remoto) com baixo risco de viés. Muitos estudos com risco incerto pela ausência de informações. <b>Análise descritiva:</b> A sensibilidade e especificidade foram para o ECI 0.50-0.99 e 0.75- 0.99; ECI+AT 0.40 e 0.91; autoexame 0.09-0.43 e 0.44-1.00; rastreamento remoto 0.82-0.94 e 0.72 a 1.00. No geral o nível de evidência é baixo, por inconsistência, sendo a do autoexame bucal e do rastreamento remoto as mais limitadas. O ECI+AT apresentou evidência moderada, porém foram analisados em população de alto risco.	Há falta de evidências confiáveis para embasar programas de rastreamento para CEB e DPMO na população em geral.

AF: autofluorescência; AM: azul de metileno; AMSTAR: *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews tool*; AT: azul de toluidina; Bireme: Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde; CEB: carcinoma epidermoide de boca; CINAHL: Nursing and Allied Health Literature; ECI: exame clínico intraoral; ECR: ensaio clínico randomizado; EMBASE: *Excerpta Medica Database*; EO: espectroscopia óptica; ERD: espectroscopia de reflectância difusa; FDG-PET: fluorodesoxiglicose associado à tomografia por emissão de pósitrons; FN: falso-negativo; FO: fluorescência oral; FP: falso-positivo; GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation approach*; IBE: imagem de banda estreita; IC95: intervalo de confiança de 95%; ISI: *Institute for Scientific Information*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; NR: não relatado; PAAF: punção aspirativa por agulha fina; pPPIX: protoporfirina IX; QL: quimioluminescência; QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*; RB: rosal bengala; VN: verdadeiro-negativo; VP: verdadeiro-positivo; VPP: valor preditivo positivo; VPP-: valor preditivo negativo; 5-ALA: ácido 5-aminolevulínico.

Fonte: a autora



(continuação da Tabela 5.10)

Autor, Ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Confiabilidade
Hwang, 2020	S	PS	S	PS	S	S	N	N	PS	N	S	S	S	S	N	S	muito baixa
Kämmerer, 2014	N	N	N	N	N	N	PS	PS	N	N	SM	SM	N	N	SM	S	muito baixa
Khanagar, 2021	S	S	N	PS	S	S	N	S	S	N	SM	SM	S	N	SM	S	baixa
Kim, 2021	S	PS	N	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	baixa
Lepper, 2020	S	PS	N	PS	S	N	N	PS	N	N	SM	SM	N	N	SM	S	muito baixa
Lingen, 2017	S	PS	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	baixa
Macey, 2021	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	alta
Mahmood, 2020	S	S	N	PS	S	N	N	PS	S	N	SM	SM	N	S	SM	S	baixa
Mariño, 2020	S	PS	S	PS	S	S	N	S	S	N	SM	SM	S	S	SM	S	baixa
Mazur, 2021	S	S	S	PS	S	S	N	PS	S	N	S	S	S	S	S	S	baixa
Nagi, 2016	S	N	N	PS	N	N	N	S	S	N	SM	SM	N	N	SM	S	muito baixa
Omar, 2015	S	PS	N	PS	S	S	N	PS	S	S	SM	SM	S	N	SM	S	baixa
Papadiochou, 2019	S	PS	S	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	baixa
Patton, 2003	S	PS	N	PS	N	N	N	S	N	N	SM	SM	N	N	SM	N	muito baixa
Patton, 2008	N	PS	S	PS	S	S	N	PS	N	N	SM	SM	N	N	SM	N	muito baixa
Paudyal, 2014	N	N	N	PS	S	S	N	PS	N	N	SM	SM	N	S	SM	S	muito baixa
Pereira Lima, 2020	S	PS	S	S	S	S	PS	PS	PS	S	S	S	S	S	S	S	alta
Preuss, 2014	N	N	N	PS	S	S	N	PS	N	N	S	N	N	N	N	N	muito baixa
Rashid, 2014	N	N	N	PS	S	S	N	PS	N	N	SM	SM	N	N	SM	S	muito baixa
Rosenberg, 1989	S	N	N	N	N	N	S	PS	N	N	N	N	N	N	N	N	muito baixa
Sethi, 2021	S	S	N	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	baixa
Thankappan, 2021	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	SM	SM	S	S	SM	S	alta
Tiwari, 2019	S	PS	S	PS	S	N	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	baixa
Warnakulasuriya, 2014	S	PS	S	PS	S	S	N	PS	PS	N	SM	SM	S	S	SM	S	baixa
Walsh, 2021	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	alta
Yang, 2022	S	PS	N	PS	S	S	N	S	N	N	SM	SM	N	N	SM	S	muito baixa
Ye, 2015	S	PS	S	PS	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	alta
Zhan, 2020	N	N	N	PS	S	S	N	PS	S	N	S	S	S	S	S	S	muito baixa

AMSTAR-2: A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2; PS: parcialmente sim; SM: sem metanálise

1: A questão de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão sistemática (RS) incluíram os componentes da estratégia PICO (paciente, intervenção, comparação, desfecho)?

2: O artigo da RS contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da mesma e justificativa de quaisquer desvios significativos do protocolo inicial?

Os autores da RS:

3: Explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?

4: Utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa na literatura?

5: Realizaram a seleção dos estudos em duplicata?

6: Realizaram a extração de dados dos estudos em duplicata?

7: Forneceram uma lista de estudos completos excluídos e justificaram as exclusões?

8: Descreveram os estudos incluídos com detalhes suficientes?

9: Utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais incluídos na revisão?

10: Os autores da RS informaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?

11: Se a metanálise foi realizada, utilizaram métodos apropriados de estatística?

12: Se a metanálise foi realizada, avaliaram o impacto do risco de viés sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?

13: Consideraram o risco de viés em estudos individuais ao interpretar os resultados?

14: Forneceram uma discussão satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

15: Se a metanálise foi realizada, realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de estudo pequeno) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

16: Relataram quaisquer conflitos de interesse, incluindo qualquer financiamento para conduzir a revisão?

\*Domínios críticos da AMSTAR-2: perguntas 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15.

\*\*Avaliação geral da confiança nos resultados da RS: alta (nenhuma ou uma falha não-crítica), moderada (mais de uma falha não-crítica e nenhuma falha crítica), baixa (uma falha crítica com ou sem falhas não-críticas), muito baixa (mais de uma falha crítica com ou sem falhas não-críticas).

Fonte: A autora.

## 6 DISCUSSÃO

A presente revisão guarda-chuva avaliou revisões sistemáticas (RS) sobre métodos de detecção precoce do câncer de boca e após seleção por critérios de elegibilidade previamente definidos, foram incluídos na presente revisão 46 artigos (9, 10, 37, 67-109). A avaliação do risco de viés foi considerada para agrupar a evidência científica de maior qualidade, e levantar pontos críticos e necessidades da área.

### 6.1 SÍNTESE DOS ASPECTOS GERAIS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Dezenove dos 46 artigos incluídos nesta revisão do tipo guarda-chuva foram publicados por equipes multinacionais, de países como: Arábia Saudita, Austrália, Brasil, Canadá, Chile, China, Colômbia, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, França, Grécia, Índia, Itália, Líbia, Polônia, Portugal, Reino Unido e Suécia. Dentre os estudos unicêntricos, o maior número de publicações foi realizado em países desenvolvidos da Europa e da América do Norte. Tal fato pode gerar interpretações equivocadas sobre o panorama mundial das estratégias de prevenção precoce do câncer de boca, uma vez que os países com maiores taxas de incidência por idade são subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, tais como Papua Nova Guiné (21,2/100.00 habitantes), Paquistão (10,1/100.00 habitantes), Índia (9,8/100.00 habitantes) e Bangladesh (9,5/100.00 habitantes) (110). Tanto a avaliação quanto a aplicação de estratégias para detecção precoce do CEB são essenciais nesses países, porém não foram os locais mais selecionados nos estudos incluídos. O Brasil, que possui taxa de incidência do CEB por idade de 3,6/100.000 habitantes (110), foi o país de origem de apenas 3 dos artigos incluídos (75, 80, 88).

Segundo o artigo de Pena-Cristóbal et al. (111), dos 100 artigos sobre câncer oral com maior número de citações, 56% eram de autores estadunidenses e o tema mais recorrente foi a etiopatogenia desse câncer. No que tange ao tema da atual revisão, os artigos provindos de autores estadunidenses não foram tão frequentes quanto no estudo anteriormente citado, somando um total de apenas 4 publicações (81, 95, 96, 101).

Ao longo do processo de seleção dos artigos, foram encontradas muitas RS com restrição de idioma, sendo que a maioria restringiu suas buscas para a língua inglesa (9, 37, 67-69, 71, 72, 74, 76, 77, 79-82, 84, 86, 90, 93-97, 99, 100, 102, 104, 107, 108). Apesar de não terem sido feitas restrições de idioma, apenas uma RS incluída nesta revisão guarda-chuva não está publicada em inglês, sendo esta redigida em português (88).

Dos estudos considerados de alta confiabilidade (70, 71, 76, 80, 89, 98, 103, 105, 108), metade excluiu estudos com idiomas diferentes do inglês em sua busca (71, 76, 80, 108). Três das RS consideradas de baixo viés foram publicadas pela *Colaboração Cochrane* (70, 89, 105) e suas diretrizes não recomendam as exclusões de idiomas em uma revisão sistemática, visto o viés de seleção que pode ser induzido pela restrição (112).

Sabe-se que o baixo índice socioeconômico está significativamente associado ao aumento do risco de câncer bucal, sendo um problema mais complexo em países menos desenvolvidos. Ainda assim, as RS e estudos primários são majoritariamente realizadas por países desenvolvidos e seus resultados podem não refletir a realidade em outros cenários. Mas ainda, segundo Conway et al. (26) dificilmente as campanhas de diminuição de exposição aos fatores de risco farão efeito isoladamente, sendo necessárias também medidas para diminuir a disparidade socioeconômica e as inequidades da população.

Além disso, foi observado que cerca de 50% dos artigos incluídos nesta revisão guarda-chuva foram publicados no período de 2020 a 2022 (37, 67, 71, 78-80, 83, 84, 86-88, 90-92, 94, 98, 102-105, 107, 109). A pandemia gerou publicações de revisões sistemáticas em massa. Por exemplo, em uma simples pesquisa feita na base de dados PubMed, utilizando os conectores “*oral cancer*” and “*systematic review*”, dos 357 resultados encontrados, 177 são publicações do período entre 2020 e 2022.

O excesso de revisões sistemáticas não é uma preocupação apenas dos últimos dois anos. Segundo Hoffmann et al. (113), cerca de 80 revisões sistemáticas foram publicadas por dia em 2019.

As revisões sistemáticas na teoria deveriam representar a maior fonte de evidência científica, mas na prática, há um excesso de publicações de baixa qualidade e sem critério. Ioannidis (114), considera que há uma produção maciça de revisões sistemáticas e meta-análises desnecessárias, enganosas e conflitantes. O autor



sugere um maior cuidado na produção deste tipo de artigo, a fim de remover vieses e interesses investidos, integrando com maior qualidade à produção de evidências primárias.

Uma forma de avaliação da qualidade dos estudos primários a serem incluídos em uma revisão sistemática e das próprias revisões sistemáticas são as ferramentas de avaliação de risco de viés. O viés é definido pela *Colaboração Cochrane* como um erro sistemático, ou desvio da verdade, em resultados e que pode levar à subestimação ou superestimação do estudo e que podem variar de magnitude, afetando as conclusões da revisão levando à replicação de informações não confiáveis (115).

Dos 46 artigos incluídos nesta revisão guarda-chuva, 17 não relataram o uso de ferramentas para avaliação do risco de viés dos estudos primários revisados (68, 69, 72-75, 79, 81, 82, 85, 88, 93, 96, 99, 101, 107) Outros 3 artigos relataram o uso de escalas/ critérios próprios (76, 95, 106), o que pode prejudicar a reprodutibilidade e não é aconselhável uma vez que existem ferramentas testadas e publicadas com esta finalidade.

Em relação ao risco de viés dos estudos incluídos, menos de 20% [n = 9 (70, 71, 76, 80, 89, 98, 103, 105, 108)] das RS publicadas sobre as estratégias para detecção precoce do câncer de boca apresentaram alta confiabilidade a partir da avaliação com a ferramenta AMSTAR-2. Em relação ao desempenho em aspectos específicos avaliados por esta ferramenta, é possível destacar que apenas 26% [n = 12 (10, 70, 71, 76, 80, 85, 89, 98, 101, 103, 105, 108)] das RS pontuaram positivamente na questão crítica número 7 (fornecimento da lista de estudos completos excluídos com as respectivas justificativas) e 13% [n = 6 (9, 10, 70, 89, 98, 105)] na questão não-crítica número 10 (fonte de financiamento dos estudos incluídos na RS).

A pontuação negativa na questão número 7 influenciou drasticamente a decisão em relação à confiabilidade da RS, sendo que 7 RS (37, 78, 83, 92, 94, 102, 106) teriam uma mudança no grau de confiabilidade de baixa para alta excluindo-se a avaliação dessa questão. Esta relação não foi observada desconsiderando-se a questão 10, uma vez que uma única falha não-crítica ainda confere alta confiabilidade à RS. Além disso, os estudos que continham essa falha apresentavam também outras de maior impacto, não alterando, assim, a classificação geral do risco de viés.

Uma vez que a questão 7 foi relevada, 16 artigos foram classificados como de alta confiabilidade e baixo risco de viés, sendo revisões sistemáticas criteriosas e

importantes para embasar a presente revisão guarda-chuva (37, 70, 71, 76, 78, 80, 83, 89, 92, 94, 98, 102, 103, 105, 106, 108).

É muito debatido na literatura se existe uma correlação entre a qualidade de um artigo e o fator de impacto da revista (FI) em que ele está publicado. O FI é um indicador calculado anualmente pela base de dados *Web of Science*, sendo uma ferramenta quantitativa para classificar, avaliar, categorizar e comparar periódicos de mesma área. O FI é uma razão entre número de citações dos artigos do periódico e do número de publicações do mesmo em um determinado período (116). No presente estudo, foi possível observar que as RS com baixo risco de viés não tiveram relação com os periódicos de maior FI.

Saginur et al. (117), questionando se RS poderiam evitar vieses com a inclusão de estudos clínicos primários publicados apenas em periódicos de alto FI, publicaram uma RS e metanálise que buscou relacionar o efeito experimental e qualidade metodológica dos estudos com o FI dos periódicos nos quais 189 ensaios clínicos randomizados foram publicados. A conclusão dos autores foi que não houve uma relação estatisticamente significativa entre a qualidade dos estudos e o FI dos respectivos periódicos. Portanto, o FI não pode ser considerado um fator preditivo confiável e seguro para a busca de ensaios clínicos de maior efeito experimental e qualidade metodológica. Contudo, Waltman et al. (118) relatam que tanto o uso do FI quanto de índices individuais, como o número de citações de um artigo, podem ser a melhor opção para prever a qualidade das publicações, dependendo dos critérios que são utilizados. Ao realizarem diferentes modelos de simulações, os autores afirmam que a utilização dos índices individuais podem ser mais capazes de identificar artigos de qualidade do ponto de vista estatístico, porém o FI pode trazer melhores resultados em análises empíricas, sociais e técnicas. Dessa forma, os autores defendem que o FI dos periódicos não pode ser excluído como um dos fatores relevantes para pesquisas de revisão.

Nessa revisão guarda-chuva, houve variação entre o FI dos periódicos. Artigos incluídos foram publicados tanto em periódicos com baixo FI, como *Comunicação Científica e Técnica em Odontologia 5* (indisponível) e *BioTech* (0,01), quanto em periódicos de FI mais alto, como *Cochrane Database of Systematic Reviews* (9.289).

## 6.2 SÍNTESE DA EVIDÊNCIA POR ESTRATÉGIA AVALIADA

Em relação ao conhecimento dos profissionais de saúde envolvidos no diagnóstico do CEB, com exceção do tabaco e álcool, os cirurgiões-dentistas apresentam conhecimento significativamente maior a respeito dos fatores de risco para o CEB, tais como: presença de DPMO preexistente, infecção por HPV, idade, dieta e exposição solar (no caso do lábio inferior), em relação aos médicos (9, 30). Além disso, os cirurgiões-dentistas apresentaram desempenho significativamente melhor na identificação de lesões no exame intraoral e para reconhecer as lesões brancas e vermelhas, mas referem que raramente recorrem ou apresentam insegurança para a realização de biópsias (37).

A maior parte dos médicos (78%) avaliados referiram que se sentiam capacitados para orientação de seus pacientes sobre o risco do CEB, para conduzir clinicamente o paciente (anamnese, exame de fatores de risco, exame físico, biópsia e encaminhamento) e indicar terapêuticas para a cessação dos hábitos nocivos como tabagismo e etilismo (94), em relação aos cirurgiões-dentistas (37, 94).

Ambas as RS (37, 94) concluíram que é necessário que exista maior investimento na formação dos profissionais de saúde, cirurgiões-dentistas e médicos, em relação ao CEC, tanto para aprimoramento do conhecimento quanto para o desenvolvimento de atitudes e habilidades práticas, de forma a melhorar os índices de diagnóstico de lesões iniciais de CEB. De forma semelhante, um aspecto que envolve a educação e não foi abordado pelas revisões sistemáticas incluídas é a instrução da população quanto à etiologia e características clínicas do CEB. Tendo em vista a importância do tópico e ausência de evidências nas publicações revisadas, acredita-se que a conscientização populacional, principalmente de grupos de risco, deve ser mais abordada na literatura e mais discutida pelos órgãos de saúde pública.

Por outro lado, Gupta et al. (83) demonstraram, a partir da metanálise incluindo 13 estudos caso-controle primários, um risco significativamente maior – em torno de 2 vezes – de diagnóstico de CEB em indivíduos que não tinham acesso à saúde pública ou eram pouco frequentes em relação aos indivíduos que frequentavam o consultório odontológico regularmente. Nesta metanálise, 5 estudos primários envolviam a população de países em desenvolvimento (China, América Latina, Índia). A falta de acesso à saúde pode ser um reflexo de baixas condições socioeconômicas,

que foram o principal tópico avaliado por Conway et al. (26). Através da análise de 41 estudos observacionais (dos quais 14 foram executados em países em desenvolvimento), os autores identificaram que há aproximadamente um risco 80% maior de indivíduos de escolaridade e classes econômicas mais baixas serem diagnosticados com CEB. Além disso, foi possível observar que habitantes de países em desenvolvimento tiveram um risco 2,4 vezes maior de desenvolverem a doença. Os autores enfatizam que, mediante os resultados encontrados, estratégias de saúde pública devem focar na conscientização de comportamentos de risco, incorporar estratégias de prevenção e diagnóstico precoce e agir em fatores causadores de inequidades e desigualdades.

Em relação ao rastreamento de CEB na população, Brocklehurst et al. (70) analisou um único ECR (119), onde 191.873 participantes foram acompanhados durante 15 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade por CEB entre o grupo rastreado (15.4/100.000 pessoas/ano) e o grupo controle (17.1). Porém, considerando-se os hábitos nocivos, houve redução significativa (24%) na mortalidade entre os fumantes do grupo rastreado (30.0) e do grupo controle (39.0), com RR 0.76 (IC95: 0.60 a 0.97). Não houve diferença significativa nas taxas de incidência de CEB entre os fumantes dos dois grupos, porém houve uma redução de indivíduos diagnosticados com estágios a partir do III no grupo rastreado, com RR 0.81 (IC95: 0.70 a 0.93). Desta forma, há uma evidência de que o rastreamento populacional diminui a taxa de mortalidade do CEB em indivíduos de alto risco e reduz a quantidade de diagnósticos realizada de forma tardia. Porém, essa assertiva é baseada na análise de apenas um estudo. Sendo assim, é necessária a realização de estudos mais criteriosos do ponto de vista metodológico, com uma quantidade expressiva de participantes, delineamento prospectivo, formas claras e efetivas de randomização e tempo suficiente de acompanhamento para que haja redução do risco de viés e melhor efeito experimental (70).

No que tange ainda ao rastreamento, um aspecto discutido na literatura refere-se aos agentes que devem idealmente executá-lo. No artigo de Downer et al. (76), foram observados valores de sensibilidade = 0.848 (IC95: 0.730, 0.919) e especificidade = 0.965 (IC95: 0.930, 0.982) para o rastreamento, não havendo diferença ( $P = 0.99$ ) quanto a habilidade discriminativa caso o exame fosse realizado por dentistas (estudos da Inglaterra e Japão) ou por demais trabalhadores da área da saúde treinados (estudos de países do sudeste asiático). Contudo, em seu artigo,

Brocklehurst et al. (70) questionam a metanálise realizada por Downer et al. (76) pela heterogeneidade dos estudos incluídos e analisados, que apresentavam diferentes quantidades de indivíduos avaliados e profissionais responsáveis pelo rastreamento. Há outros trabalhos semelhantes e mais recentes, que analisam a acurácia do exame clínico convencional em massa no diagnóstico de CEB e DPMO, porém ainda destaca-se a deficiência na avaliação de risco de viés de muitos dos estudos primários (78, 105).

A forma pela qual os pacientes são recrutados ao rastreamento também é um tópico discutido em revisões sistemáticas, uma vez que diferentes abordagens podem gerar diferentes taxas de adesão. A RS de Downer et al. (77) observou realmente que a adesão ao rastreamento do CEB variou com o tipo de abordagem, sendo que a inclusão do rastreamento durante consultas odontológicas obteve um excelente resultado, com 100% de adesão dos participantes. Outras formas, como convites por carta, panfletos e ensaios de intervenção na comunidade, variaram de 12 a 100%. Quanto ao acompanhamento dos participantes após os exames de rastreamento, os autores afirmam que a minoria dos estudos primários realizou um acompanhamento por tempo suficiente para relatar os resultados de desfechos relevantes de saúde, como a identificação de diagnósticos em estágios precoces e redução da mortalidade nos grupos de indivíduos rastreados.

Na RS de Essat et al. (78), foi avaliada a acurácia da inspeção visual em relação à biópsia para o diagnóstico do CEB e de displasias intensas em DPMO por diferentes tipos de profissionais da saúde. A inspeção visual foi realizada por profissionais experientes, na maior parte dos estudos, e poucos compararam diferentes tipos de profissionais da saúde para uma análise conclusiva, o que pode gerar modificações da sensibilidade e especificidade. De modo combinado, a sensibilidade e especificidade do exame clínico convencional foram respectivamente de 71% e 85%. Segundo os autores, a acurácia de diagnóstico do exame clínico intraoral é comparável à de exames não invasivos de outros tipos de câncer, como cólon, útero e mama.

Para que o rastreamento possa ser considerado como eficiente e custo-benéfico, um dos fatores relevantes é a incidência e morbimortalidade da doença na região onde é executado. O artigo de Warnakulasuriya et al. (106) avaliou a viabilidade de estratégias de rastreamento do CEB na população da Europa, frisando a baixa incidência da doença na maior parte do continente e a falta de estudos na área. A

maior parte dos estudos incluídos foi conduzida no Reino Unido, que é um país com baixa prevalência da doença. Concluiu-se que a baixa quantidade de estudos existentes no continente e a falta de estudos do tipo ECR não permitem validar a eficiência da estratégia de rastreamento para CEB. Além disso, os autores apresentam recomendações justas para medidas de rastreamento e estudos primários futuros, tais como o investimento no rastreamento oportunista para grupos de alto risco, capacitação de profissionais para identificação de lesões orais, planejamento de repetição do exame clínico em intervalos, avaliações econômicas, comparação entre as taxas de mortalidade de grupos rastreados e não rastreados e execução de estudos prospectivos que comparem técnicas auxiliares com a análise histopatológica para diagnóstico de CEB.

É possível que uma estratégia de rastreamento na Europa não seja custo-benéfica, visto a falta de necessidade dessa população específica, o que não é o caso de um país como o Brasil, onde a mortalidade e morbidade do câncer de boca ainda são preocupantes.

Segundo Thankappan et al. (103), há uma importante variação no custo-efetividade relatado, o que pode ocorrer devido a fatores como a prevalência de CEB, custo do tratamento do câncer de boca e tipo de estratégia de detecção precoce. Em todos os estudos, recomenda-se o rastreamento do câncer bucal e a implementação de um programa de triagem de acordo com o contexto, como a abordagem oportunista em grupos de alto risco. A opção mais econômica e acessível foi o rastreamento de CEB em indivíduos de risco elevado, como por exemplo, usuários de tabaco e álcool. Vale ressaltar que essa RS obtém basicamente resultados provindos de estudos realizados em países desenvolvidos e com menores taxas de incidência da doença, não permitindo a avaliação do custo-benefício em países com recursos limitados nos quais o CEB é mais incidente.

Além do rastreamento através do exame clínico intraoral, outros métodos adjuntos no diagnóstico do CEB e DPMO vem sendo estudados, no intuito de auxiliar o diagnóstico precoce dessas lesões com procedimentos menos invasivos que a biópsia incisiva. A RS publicada por Ye et al. (108) compara a precisão entre a citologia esfoliativa e a citometria de imagem de DNA no diagnóstico de CEB e DPMO. De acordo a metanálise, a citometria do DNA tem uma especificidade maior que a citologia com OralCDx brush para identificar CEB e DPMO, sendo considerada uma ferramenta de diagnóstico precisa e simples para CEB e DPMO. Porém, a

sensibilidade das técnicas foi equiparável, com cerca de 80%. No que tange à aplicação de ambas as estratégias no setor primário da saúde, a citometria de DNA demanda um maior investimento em equipamentos e no treinamento de profissionais para aplicação e interpretação da técnica. Portanto, apesar das evidências de maior acurácia da citometria de DNA, possivelmente a citologia esfoliativa é uma técnica de melhor aplicabilidade na saúde pública, principalmente em países de menor desenvolvimento socioeconômico e maior incidência das doenças.

Algumas das técnicas adjuntas, como autofluorescência e quimiluminescência, baseiam-se em observações das características ópticas das lesões, apresentando a não invasibilidade como excelente vantagem. O artigo publicado por Buenahora et al. (71) comparou o desempenho da autofluorescência e da quimiluminescência com o exame visual clínico na detecção de DPMO e CEB. Pela metanálise, observou-se que a técnica menos eficaz na identificação das doenças foi a quimiluminescência. Em comparação ao exame clínico convencional, a autofluorescência apresentou a mesma especificidade, porém apresentou uma sensibilidade significativamente superior. Essa técnica também recebe atenção de grupos de pesquisa brasileiros, como Flores dos Santos et al. (80) e Pereira Lima et al. (98), que também indicam uma sensibilidade relevante da técnica na identificação precoce de lesões malignas e pré-malignas em boca. Esses resultados demonstram que a autofluorescência pode ser benéfica, principalmente para indivíduos em grupos de alto risco, complementando e aprimorando o exame clínico na identificação de tecidos lesionados. Contudo, deve-se ter em mente que a autofluorescência não deve substituir o exame histopatológico e que sua aplicação envolve o custo dos dispositivos e o treinamento de profissionais para execução da técnica.

Novas tecnologias, utilizadas com maior frequência em outros órgãos, também vem sendo testadas para lesões de boca. O artigo de Sethi et al. (102) analisou a acurácia da endomicroscopia confocal a laser no diagnóstico de CEB, uma técnica mais comumente empregada para neoplasias gástricas que utiliza um corante fluorescente e uma sonda microscópica para avaliação do tecido em tempo real. Embora se observe viés e heterogeneidade, este estudo afirma que a endomicroscopia confocal a laser pode ter uma influência clínica notável no diagnóstico de CEB, por meio de sua alta sensibilidade e especificidade, que apresentaram valores de 95% e 93% respectivamente. Entretanto, devido aos custos envolvidos na compra dos equipamentos e capacitação técnica, a endomicroscopia

confocal a laser tende a apresentar menor custo-benefício para aplicação durante o rastreamento de lesões, sendo mais promissora para definição de margens de segurança no transcirúrgico.

O uso da Inteligência Artificial vem sendo cada vez mais comum na área da saúde, buscando aprimorar o diagnóstico de condições através de técnicas de Telessaúde. Algumas RS (67, 86, 90) abordaram o uso da Inteligência Artificial como adjunto no diagnóstico do CEB e/ou DPMO e observaram uma carência de estudos primários na área. Apesar de não haver evidência suficiente, há potencial na utilização de máquinas com integração às práticas clínicas. Devido aos estudos pouco numerosos e ainda muito recentes, a Inteligência Artificial necessita de maior investimento em pesquisas, uma vez que pode encurtar as distâncias entre profissionais e pacientes, além de aumentar a procura precoce por auxílio médico e odontológico por parte da população.

Os corantes vitais também estão sendo empregados de forma mais ampla, tanto na identificação precoce de lesões de CEB e DPMO quanto no aprimoramento da técnica de biópsia tecidual, indicando áreas de maior proliferação celular. Em nossa busca literária, foram identificadas RS que compararam a acurácia de diferentes técnicas adjuntas para a identificação precoce das lesões, incluindo os corantes vitais. Macey et al. (89) avaliaram a precisão do teste diagnóstico fornecida pela coloração vital, citologia esfoliativa e testes ópticos à base de luz. Apesar da baixa qualidade geral dos estudos incluídos, os autores identificaram uma sensibilidade de 84% e especificidade de 70% para os corantes vitais. Os valores de sensibilidade desta técnica foram os mais baixos dentre todos os métodos e a maior acurácia foi notada nos estudos com citologia esfoliativa.

Já no estudo de Walsh et al. (105), que comparou a acurácia de corantes vitais (azul de toluidina) com métodos como autoexame e exame clínico convencional na identificação de CEB e DPMO, os autores observaram uma especificidade maior que a sensibilidade para a coloração vital, com valores respectivos de 91% e 40%. O nível de evidência para corantes vitais foi considerado moderado, enquanto para as outras técnicas foi considerado baixo. Portanto, não há um consenso quanto à acurácia das técnicas de coloração vital no diagnóstico precoce de CEB e DPMO. Além disso, assim como para os demais métodos adjuntos, há uma carência de estudos robustos que forneçam evidências confiáveis para embasar programas de rastreamento para



CEB e DPMO na atenção primária, tanto para a população em geral quanto para grupos de risco (70).



## 7 CONCLUSÕES

Considerando-se a adaptação do método de avaliação da qualidade metodológica, verificou-se que 65% das revisões sistemáticas incluídas e analisadas neste trabalho apresentam um nível de evidência baixo ou muito baixo, visto falhas e vieses na elaboração das revisões sistemáticas e dos estudos primários incluídos nas mesmas. Dos estudos de alta qualidade, os estudos primários eram de baixo nível de evidência em sua maioria. Esse achado alerta sobre a necessidade de avaliação crítica de revisões sistemáticas, por parte dos leitores, mesmo estas sendo consideradas como o delineamento com maior nível de evidência.

Com base nas revisões sistemáticas de alto nível de evidência, o rastreamento com a inspeção visual por profissionais treinados e o acesso à saúde bucal tem resultado preciso, confiável e custo-efetivo na avaliação de indivíduos de alto risco. Os métodos auxiliares de detecção precoce que apresentaram resultados mais promissores em relação à confiabilidade e validade das técnicas foram aqueles baseados em autofluorescência e citopatologia.

Estratégias de rastreamento não devem ser descartadas, uma vez que ainda há uma carência de estudos de alta qualidade nesse tema. Destaca-se a necessidade de estudos primários bem delineados sobre os métodos de detecção e diagnóstico precoce do câncer de boca, uma vez que, há uma carência de estudos robustos que forneçam evidências confiáveis para embasar programas de rastreamento para CEB e DPMO na atenção primária, tanto para a população em geral, quanto para grupos de risco.



## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

1. Organização Mundial da Saúde. Cancer Data [Internet]. 2018. Available from: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Organização Mundial da Saúde. Global Cancer Observatory (Globocan) - Brazil [Internet]. 2020. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>.
4. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jul;24(3):491-508. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.006.
5. Lingen MW, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, Cohen E, D'Souza G, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: A report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc*. 2017 Oct;148(10):712-27.e10. doi: 10.1016/j.adaj.2017.07.032.
6. Organização Mundial da Saúde. Global Cancer Observatory (Globocan) - Estimated number of deaths in 2020, Brazil [Internet]. 2020. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=76&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=0&include\\_nmssc=0&include\\_nmssc\\_other=1#collapse-group-0-1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=76&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=0&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1#collapse-group-0-1)
7. Warnakulasuriya S, Kerr AR. Oral Cancer Screening: Past, Present, and Future. *J Dent Res*. 2021 Nov;100(12):1313-20. doi: 10.1177/00220345211014795.
8. Chakraborty D, Natarajan C, Mukherjee A. Advances in oral cancer detection. *Adv Clin Chem*. 2019 May 4;91:181-200. doi: 10.1016/bs.acc.2019.03.006.
9. Omar E. Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma--a systematic review. *Head Face Med*. 2015 Mar 25;11:6. doi: 10.1186/s13005-015-0063-z.
10. Lingen MW, Tampi MP, Urquhart O, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, et al. Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc*. 2017 Nov;148(11):797-813.e52. doi: 10.1016/j.adaj.2017.08.045.

---

<sup>1</sup> De acordo com Estilo Vancouver.

11. Martins JS, Abreu SCCd, Araújo MEd, Bourget MMM, Campos FLd, Grigoletto MVD, et al. Estratégias e resultados da prevenção do câncer bucal em idosos de São Paulo, Brasil, 2001 a 2009. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;31(3):246-52. doi: -.
12. Carrer FCdA, Cossato EM, Cazal C, Pucca Júnior GA, Silva DPd, Araújo MEd. Oral Cancer Screening in Elderly in Sao Paulo State, Brazil (2001 to 2009). *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*. 2017 Jan 13;17(1):e2831. doi: -.
13. Torres-Pereira CC, Angelim-Dias A, Melo NS, Lemos-Júnior. CA, Oliveira EMFd. Abordagem do câncer da boca: uma estratégia para os níveis primário e secundário de atenção em saúde. *Cad Saúde Pública* [online]. 2012 Jun 14;28(suppl):s30-s9. doi: 10.1590/S0102-311X2012001300005.
14. Torres-Pereira C. Oral cancer public policies: is there any evidence of impact? *Braz Oral Res* [online]. 2010 Sep 8;24(suppl 1):37-42. doi: 10.1590/S1806-83242010000500007.
15. Diário Oficial da União. Lei nº 14.328 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.328-de-20-de-abril-de-2022-394545589>.
16. Lima AM, Meira IA, Soares MS, Bonan PR, Mélo CB, Piagge CS. Delay in diagnosis of oral cancer: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Nov 1;26(6):e815-e24. doi: 10.4317/medoral.24808.
17. Cariati P, Cabello-Serrano A, Perez-de Perceval-Tara M, Monsalve-Iglesias F, Martínez-Lara I. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: A retrospective study in Granada University Hospital. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Nov 1;22(6):e679-e85. doi: 10.4317/medoral.21755.
18. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Brasil - estimativa dos casos novos [Internet]. 2020. Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.
19. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Neoplasia maligna da cavidade oral (taxas brutas) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-brutas/neoplasia-maligna-da-cavidade-oral>.
20. Organização Mundial da Saúde. Global Cancer Observatory (Globocan) - Estimated number of deaths in 2020, worldwide [Internet]. 2020. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1#collapse-by\\_country](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1#collapse-by_country).
21. Varela-Centelles P, López-Cedrún JL, Fernández-Sanromán J, Seoane-Romero JM, Santos de Melo N, Álvarez-Nóvoa P, et al. Key points and time intervals for early diagnosis in symptomatic oral cancer: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Jan;46(1):1-10. doi: 10.1016/j.ijom.2016.09.017.

22. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther.* 2016 Apr-Jun;12(2):458-63. doi: 10.4103/0973-1482.186696.
23. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002 Jul-Aug;52(4):195-215. doi: 10.3322/canjclin.52.4.195.
24. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Dados e números da prevalência do tabagismo [Internet]. 2021. Available from: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>.
25. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer--an appraisal of controversies. *Br Dent J.* 2009 Nov 28;207(10):471-5. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.1009.
26. Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2008 Jun 15;122(12):2811-9. doi: 10.1002/ijc.23430.
27. Toporcov TN, Wünsch Filho V. Epidemiological science and cancer control. *Clinics (Sao Paulo).* 2018 Sep 21;73(suppl 1):e627s. doi: 10.6061/clinics/2018/e627s.
28. Seoane J, Alvarez-Novoa P, Gomez I, Takkouche B, Diz P, Warnakulasiruya S, et al. Early oral cancer diagnosis: The Aarhus statement perspective. A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2016 Apr;38(Suppl 1):E2182-9. doi: 10.1002/hed.24050.
29. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020 Mar;102:104550. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104550.
30. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles M, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021 Nov;27(8):1862-80. doi: 10.1111/odi.13704.
31. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA Cancer J Clin.* 2015 Sep-Oct;65(5):401-21. doi: 10.3322/caac.21293.
32. de Azevedo AB, Dos Santos T, Lopes MA, Pires FR. Oral leukoplakia, leukoerythroplakia, erythroplakia and actinic cheilitis: Analysis of 953 patients focusing on oral epithelial dysplasia. *J Oral Pathol Med.* 2021 Sep;50(8):829-40. doi: 10.1111/jop.13183.
33. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016 Mar;45(3):155-66. doi: 10.1111/jop.12339.

34. Vieira RA, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2012 Jan-Feb;87(1):105-14. doi: 10.1590/s0365-05962012000100013.
35. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 8;17(24):9160. doi: 10.3390/ijerph17249160.
36. Brocklehurst PR, Speight PM. Screening for mouth cancer: the pros and cons of a national programme. *Br Dent J*. 2018 Nov 9;225(9):815-9. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.918.
37. Coppola N, Mignogna MD, Riviaccio I, Blasi A, Bizzoca ME, Sorrentino R, et al. Current Knowledge, Attitudes, and Practice among Health Care Providers in OSCC Awareness: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 23;18(9):4506. doi: 10.3390/ijerph18094506.
38. Speight PM, Palmer S, Moles DR, Downer MC, Smith DH, Henriksson M, et al. The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. *Health Technol Assess*. 2006 Apr;10(14):1-144, iii-iv. doi: 10.3310/hta10140.
39. Chaurasia A, Alam SI, Singh N. Oral cancer diagnostics: An overview. *Natl J Maxillofac Surg*. 2021 Sep-Dec;12(3):324-32. doi: 10.4103/njms.NJMS\_130\_20.
40. Sharma D, Rimal J, Kumar Maharjan I, Shrestha A, Shrestha A, Regmee P. Evaluation of oral potentially malignant disorders with autofluorescence, reflectance spectroscopy and vital staining and their correlation with histopathology - Hospital based prospective study. *Oral Oncol*. 2021 Jul;118:105312. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105312.
41. Chainani-Wu N, Madden E, Cox D, Sroussi H, Epstein J, Silverman S, Jr. Toluidine blue aids in detection of dysplasia and carcinoma in suspicious oral lesions. *Oral Dis*. 2015 Oct;21(7):879-85. doi: 10.1111/odi.12358.
42. Elimairi I, Altay MA, Abdoun O, Elimairi A, Tozoglu S, Baur DA, et al. Clinical relevance of the utilization of vital Lugol's iodine staining in detection and diagnosis of oral cancer and dysplasia. *Clin Oral Investig*. 2017 Mar;21(2):589-95. doi: 10.1007/s00784-016-1925-x.
43. Epstein JB, Scully C, Spinelli J. Toluidine blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. *J Oral Pathol Med*. 1992 Apr;21(4):160-3. doi: 10.1111/j.1600-0714.1992.tb00094.x.
44. Nagaraju K, Prasad S, Ashok L. Diagnostic efficiency of toluidine blue with Lugol's iodine in oral premalignant and malignant lesions. *Indian J Dent Res*. 2010 Apr-Jun;21(2):218-23. doi: 10.4103/0970-9290.66633.
45. Doughty MJ. Rose bengal staining as an assessment of ocular surface damage and recovery in dry eye disease-a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2013 Dec;36(6):272-80. doi: 10.1016/j.clae.2013.07.008.



46. Du GF, Li CZ, Chen HZ, Chen XM, Xiao Q, Cao ZG, et al. Rose bengal staining in detection of oral precancerous and malignant lesions with colorimetric evaluation: a pilot study. *Int J Cancer*. 2007 May 1;120(9):1958-63. doi: 10.1002/ijc.22467.
47. Mittal N, Palaskar S, Shankari M. Rose Bengal staining - diagnostic aid for potentially malignant and malignant disorders: a pilot study. *Indian J Dent Res*. 2012 Sep-Oct;23(5):561-4. doi: 10.4103/0970-9290.107326.
48. Jeng MJ, Sharma M, Sharma L, Huang SF, Chang LB, Wu SL, et al. Novel Quantitative Analysis Using Optical Imaging (VELscope) and Spectroscopy (Raman) Techniques for Oral Cancer Detection. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 13;12(11):3364. doi: 10.3390/cancers12113364.
49. Lane P, Follen M, MacAulay C. Has fluorescence spectroscopy come of age? A case series of oral precancers and cancers using white light, fluorescent light at 405 nm, and reflected light at 545 nm using the Trimira Identafi 3000. *Gend Med*. 2012 Feb;9(1 Suppl):S25-35. doi: 10.1016/j.genm.2011.09.031.
50. Messadi DV. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Int J Oral Sci*. 2013 Jun;5(2):59-65. doi: 10.1038/ijos.2013.24.
51. Shashidara R, Sreeshyla HS, Sudheendra US. Chemiluminescence: a diagnostic adjunct in oral precancer and cancer: a review. *J Cancer Res Ther*. 2014 Jul-Sep;10(3):487-91. doi: 10.4103/0973-1482.138215.
52. Madhura MG, Rao RS, Patil S, Alhazmi YA, Jafer M, Habib SR, et al. Minimally invasive procedures for the recognition and diagnosis of oral precancer and cancer. *Dis Mon*. 2020 Dec;66(12):101033. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101033.
53. Mehrotra R, Hullmann M, Smeets R, Reichert TE, Driemel O. Oral cytology revisited. *J Oral Pathol Med*. 2009 Feb;38(2):161-6. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00709.x.
54. Gupta S, Shah JS, Parikh S, Limbdiwala P, Goel S. Clinical correlative study on early detection of oral cancer and precancerous lesions by modified oral brush biopsy and cytology followed by histopathology. *J Cancer Res Ther*. 2014 Apr-Jun;10(2):232-8. doi: 10.4103/0973-1482.136539.
55. Lucena EEdS, Miranda AM, Araújo FAdC, Galvão CAB, Medeiros AMCd. Método de Coleta e qualidade do esfregaço de mucosa oral. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*. 2011 Apr-Jun;11(2):55-62. doi: -.
56. Badri P, Baracos V, Ganatra S, Lai H, Samim F, Amin M. Retrospective study of factors associated with late detection of oral cancer in alberta: A qualitative study. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266558. doi: 10.1371/journal.pone.0266558.
57. Shrestha G, Maharjan L. Mouth Self-Examination for Prevention and Control of Oral Cavity Cancer. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020 May 30;58(225):360-2. doi: 10.31729/jnma.4910.
58. Elango KJ, Anandkrishnan N, Suresh A, Iyer SK, Ramaiyer SK, Kuriakose MA. Mouth self-examination to improve oral cancer awareness and early detection in a

high-risk population. *Oral Oncol.* 2011 Jul;47(7):620-4. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.05.001.

59. Petersen PE. Oral cancer prevention and control--the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):454-60. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.023.

60. Organização Mundial da Saúde. Cancer - Prevention [Internet]. 2021. Available from: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_2).

61. Organização Mundial da Saúde. Oral Health [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.

62. Ministério da Saúde. Câncer de boca [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-boca>.

63. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Semana Nacional de Prevenção do Câncer Bucal [Internet]. 2015. Available from: <https://bvsmms.saude.gov.br/01-a-07-11-semana-nacional-de-prevencao-do-cancer-bucal/>.

64. Prefeitura da Cidade de São Paulo. Saúde realiza campanha de prevenção e diagnóstico precoce do câncer bucal [Internet]. 2022. Available from: <https://www.capital.sp.gov.br/noticia/saude-realiza-campanha-de-prevencao-e-diagnostico-precoce-do-cancer-bucal>.

65. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

66. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

67. Alabi RO, Youssef O, Pirinen M, Elmusrati M, Mäkitie AA, Leivo I, et al. Machine learning in oral squamous cell carcinoma: Current status, clinical concerns and prospects for future-A systematic review. *Artif Intell Med.* 2021 May;115:102060. doi: 10.1016/j.artmed.2021.102060.

68. Alsarraf AH, Kujan O, Farah CS. The utility of oral brush cytology in the early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2018 Feb;47(2):104-16. doi: 10.1111/jop.12660.

69. Awan KH, Patil S. Efficacy of Autofluorescence Imaging as an Adjunctive Technique for Examination and Detection of Oral Potentially Malignant Disorders: A Systematic Review. *J Contemp Dent Pract.* 2015 Sep 1;16(9):744-9. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1751.

70. Brocklehurst P, Kujan O, Glenny AM, Oliver R, Sloan P, Ogden G, et al. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2010 Nov 10(11):Cd004150. doi: 10.1002/14651858.CD004150.pub3.

71. Buenahora MR, Peraza LA, Díaz-Báez D, Bustillo J, Santacruz I, Trujillo TG, et al. Diagnostic accuracy of clinical visualization and light-based tests in precancerous and cancerous lesions of the oral cavity and oropharynx: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021 Jun;25(6):4145-59. doi: 10.1007/s00784-020-03746-y.
72. Buștiuc S, Bordeianu I, Caraiane A. Efficiency Of Light Detection Devices For Oral Cancer Screening: A Systematic Review. *Int J Med Dent*. 2018;22(1):35-40. doi: -.
73. Carreras-Torras C, Gay-Escoda C. Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 May 1;20(3):e305-15. doi: 10.4317/medoral.20347.
74. Cicciù M, Cervino G, Fiorillo L, D'Amico C, Oteri G, Troiano G, et al. Early Diagnosis on Oral and Potentially Oral Malignant Lesions: A Systematic Review on the VELscope(®) Fluorescence Method. *Dent J (Basel)*. 2019 Sep 4;7(3):93. doi: 10.3390/dj7030093.
75. Dolens Eda S, Nakai FV, Santos Parizi JL, Alborghetti Nai G. Cytopathology: a useful technique for diagnosing oral lesions?: a systematic literature review. *Diagn Cytopathol*. 2013 Jun;41(6):505-14. doi: 10.1002/dc.22875.
76. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol*. 2004 Mar;40(3):264-73. doi: 10.1016/j.oraloncology.2003.08.013.
77. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of measures of effectiveness in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol*. 2006 Jul;42(6):551-60. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.08.006.
78. Essat M, Cooper K, Bessey A, Clowes M, Chilcott JB, Hunter KD. Diagnostic accuracy of conventional oral examination for detecting oral cavity cancer and potentially malignant disorders in patients with clinically evident oral lesions: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2022 Apr;44(4):998-1013. doi: 10.1002/hed.26992.
79. Faur CI, Falamas A, Chirila M, Roman RC, Rotaru H, Moldovan MA, et al. Raman spectroscopy in oral cavity and oropharyngeal cancer: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Mar 10. doi: 10.1016/j.ijom.2022.02.015.
80. Flores Dos Santos LC, Fernandes JR, Lima IFP, Bittencourt LDS, Martins MD, Lamers ML. Applicability of autofluorescence and fluorescent probes in early detection of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-data analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022 Feb 19;38:102764. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102764.
81. Fuller C, Camilon R, Nguyen S, Jennings J, Day T, Gillespie MB. Adjunctive diagnostic techniques for oral lesions of unknown malignant potential: Systematic

review with meta-analysis. *Head Neck*. 2015 May;37(5):755-62. doi: 10.1002/hed.23667.

82. Giovannacci I, Vescovi P, Manfredi M, Meleti M. Non-invasive visual tools for diagnosis of oral cancer and dysplasia: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 May 1;21(3):e305-15. doi: 10.4317/medoral.20996.

83. Gupta B, Kumar N, Johnson NW. Evidence of past dental visits and incidence of head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2019 Feb 4;8(1):43. doi: 10.1186/s13643-019-0949-0.

84. Hwang SH, Kim SW, Song EA, Lee J, Kim DH. Methylene Blue as a Diagnosis and Screening Tool for Oral Cancer and Precancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Feb;164(2):271-6. doi: 10.1177/0194599820947686.

85. Kämmerer PW, Rahimi-Nedjat RK, Ziebart T, Bensch 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 Mar;19(2):459-66. doi: 10.1007/s00784-014-1252-z.

86. Khanagar SB, Naik S, Al Kheraif AA, Vishwanathaiah S, Maganur PC, Alhazmi Y, et al. Application and Performance of Artificial Intelligence Technology in Oral Cancer Diagnosis and Prediction of Prognosis: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021 May 31;11(6):1004. doi: 10.3390/diagnostics11061004.

87. 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*. 2021 Feb 13;S1808-8694(21):00017-3. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.12.019.

88. Lepper TW, Daroit NB, Oliveira MGD, Salgueiro AP, Visioli F, Prigol RF, et al. Testes Diagnósticos Para Detecção Precoce Do Câncer Bucal: Uma Revisão Sistemática. *Comunicação Científica e Técnica em Odontologia* 5. 2020;6:70-84. doi: 10.22533/at.ed.6222024016.

89. 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 May 29;2015(5):Cd010276. doi: 10.1002/14651858.CD010276.pub2.

90. Mahmood H, Shaban M, Indave BI, Santos-Silva AR, Rajpoot N, Khurram SA. Use of artificial intelligence in diagnosis of head and neck precancerous and cancerous lesions: A systematic review. *Oral Oncol*. 2020 Nov;110:104885. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104885.

91. Mariño R, Ravisankar G, Zaror C. Quality appraisal of economic evaluations done on oral health preventive programs-A systematic review. *J Public Health Dent*. 2020 Sep;80(3):194-207. doi: 10.1111/jphd.12368.

92. Mazur M, Ndokaj A, Venugopal DC, Roberto M, Albu C, Jedliński M, et al. In Vivo Imaging-Based Techniques for Early Diagnosis of Oral Potentially Malignant Disorders-Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 10;18(22):11775. doi: 10.3390/ijerph182211775.

93. Nagi R, Reddy-Kantharaj 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 Jul 1;21(4):e447-55. doi: 10.4317/medoral.21104.
94. Papadiochou S, Papadiochos I, Perisanidis C, Papadogeorgakis N. Medical practitioners' educational competence about oral and oropharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Jan;58(1):3-24. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.08.007.
95. Patton LL. The effectiveness of community-based visual screening and utility of adjunctive diagnostic aids in the early detection of oral cancer. *Oral Oncol*. 2003 Oct;39(7):708-23. doi: 10.1016/s1368-8375(03)00083-6.
96. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc*. 2008 Jul;139(7):896-905; quiz 93-4. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0276.
97. Paudyal P, Flohr FD, Llewellyn CD. A systematic review of patient acceptance of screening for oral cancer outside of dental care settings. *Oral Oncol*. 2014 Oct;50(10):956-62. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.007.
98. Lima IFP, Brand LM, de Figueiredo JAP, Steier L, Lamers ML. Use of autofluorescence and fluorescent probes as a potential diagnostic tool for oral cancer: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Mar;33:102073. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102073.
99. Preuss O, Smektałaa T, Sporniak-tutaka K. Early Diagnosis Methods of Cancer Lesions in Oral Cavity – Systematic Review. *Dent Med Probl*. 2014;51(4):421–9. doi: -.
100. Rashid A, Warnakulasuriya S. The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2015 May;44(5):307-28. doi: 10.1111/jop.12218.
101. Rosenberg D, Cretin S. Use of meta-analysis to evaluate tolonium chloride in oral cancer screening. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989 May;67(5):621-7. doi: 10.1016/0030-4220(89)90286-7.
102. Sethi S, Ju X, Logan RM, Sambrook P, McLaughlin RA, Jamieson LM. Diagnostic Accuracy of Confocal Laser Endomicroscopy for the Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 25;18(23):12390. doi: 10.3390/ijerph182312390.
103. Thankappan K, Subramanian S, Balasubramanian D, Kuriakose MA, Sankaranarayanan R, Iyer S. Cost-effectiveness of oral cancer screening approaches by visual examination: Systematic review. *Head Neck*. 2021 Nov;43(11):3646-61. doi: 10.1002/hed.26816.

104. Tiwari L, Kujan O, Farah CS. Optical fluorescence imaging in oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Dis.* 2020 Apr;26(3):491-510. doi: 10.1111/odi.13071.
105. Walsh T, Warnakulasuriya S, Lingen MW, Kerr AR, Ogden GR, Glenny AM, et al. Clinical assessment for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Dec 10;12(12):Cd010173. doi: 10.1002/14651858.CD010173.pub3.
106. Warnakulasuriya S, Fennell N, Diz P, Seoane J, Rapidis A. An appraisal of oral cancer and pre-cancer screening programmes in Europe: a systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2015 Sep;44(8):559-70. doi: 10.1111/jop.12267.
107. Yang G, Wei L, Thong BKS, Fu Y, Cheong IH, Kozlakidis Z, et al. A Systematic Review of Oral Biopsies, Sample Types, and Detection Techniques Applied in Relation to Oral Cancer Detection. *BioTech.* 2022 Mar 2;11(1):1-20. doi: 10.3390/biotech11010005.
108. Ye X, Zhang J, Tan Y, Chen G, Zhou G. Meta-analysis of two computer-assisted screening methods for diagnosing oral precancer and cancer. *Oral Oncol.* 2015 Nov;51(11):966-75. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.09.002.
109. Zhan Q, Li Y, Yuan Y, Liu J, Li Y. The accuracy of Raman spectroscopy in the detection and diagnosis of oral cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Raman Spectrosc.* 2020 Jul 14;51(12):2377-97. doi: 10.1002/jrs.5940.Yamazak110.
- Organização Mundial da Saúde. Global Cancer Observatory (Globocan) - Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, lip, oral cavity, both sexes, all ages [Internet]. 2020. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=1&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=0&include\\_nmssc=0&include\\_nmssc\\_other=0&projection=natural-earth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=0&show\\_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=1&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=0&include_nmssc=0&include_nmssc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D).
111. Pena-Cristóbal M, Diniz-Freitas M, Monteiro L, Diz Dios P, Warnakulasuriya S. The 100 most cited articles on oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2018 Apr;47(4):333-44. doi: 10.1111/jop.12686.
112. Cochrane Training. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3. [Internet]. 2022. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04#section-4-4-5>.
113. Hoffmann F, Allers K, Rombey T, Helbach J, Hoffmann A, Mathes T, et al. Nearly 80 systematic reviews were published each day: Observational study on trends in epidemiology and reporting over the years 2000-2019. *J Clin Epidemiol.* 2021 Oct;138:1-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.05.022.

114. Ioannidis JP. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q.* 2016 Sep;94(3):485-514. doi: 10.1111/1468-0009.12210.
115. Cochrane Training. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3. Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies [Internet]. 2022. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-07>.
116. Clarivate. The Clarivate Analytics Impact Factor [Internet]. 2022. Available from: <https://clarivate.com/webofsciencegroup/essays/impact-factor/>.
117. Saginur M, Fergusson D, Zhang T, Yeates K, Ramsay T, Wells G, et al. Journal impact factor, trial effect size, and methodological quality appear scantily related: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews.* 2020 Mar 9;9(1):53. doi: 10.1186/s13643-020-01305-w.
118. Waltman L, Traag VA. Use of the journal impact factor for assessing individual articles: Statistically flawed or not? *F1000Res.* 2020;9:366. doi: 10.12688/f1000research.23418.2.
119. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Thomas G, Anju G, et al. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncol.* 2013 Apr;49(4):314-21. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.11.004.

APÊNDICE A - 1. Tabela contendo as estratégias de busca nas bases de dados, com os termos apropriados e MeSH terms

Base de Dados	Estratégia de Busca (data da busca: 22/03/2022)	Número de referências
Embase	('mouth neoplasms':ab,ti OR 'neoplasm, mouth':ab,ti OR 'neoplasms, oral':ab,ti OR 'neoplasm, oral':ab,ti OR 'oral neoplasm':ab,ti OR 'oral neoplasms':ab,ti OR 'neoplasms, mouth':ab,ti OR 'cancer of mouth':ab,ti OR 'mouth cancers':ab,ti OR 'oral cancer':ab,ti OR 'cancer, oral':ab,ti OR 'cancers, oral':ab,ti OR 'oral cancers':ab,ti OR 'cancer of the mouth':ab,ti OR 'mouth cancer':ab,ti OR 'cancer, mouth':ab,ti OR 'cancers, mouth':ab,ti OR 'precancerous conditions':ab,ti OR 'precancerous condition':ab,ti OR 'preneoplastic condition':ab,ti OR 'preneoplastic conditions':ab,ti OR 'oral potentially malignant disorders':ab,ti OR 'leukoplakia, oral':ab,ti OR 'leukoplakias, oral':ab,ti OR 'oral leukoplakia':ab,ti OR 'oral leukoplakias':ab,ti OR 'leukokeratosis, oral':ab,ti OR 'oral leukokeratoses':ab,ti OR 'oral leukokeratosis':ab,ti OR 'keratosis, oral':ab,ti OR 'keratoses, oral':ab,ti OR 'oral keratoses':ab,ti OR 'oral keratosis':ab,ti OR 'erythroplasia':ab,ti OR 'erythroplasias':ab,ti OR 'actinic cheilitis':ab,ti OR 'actinic cheilosis':ab,ti OR 'lichen planus, oral':ab,ti OR 'oral lichen planus':ab,ti OR 'head:ab,ti OR 'neck squamous cell carcinomas':ab,ti OR 'squamous cell carcinoma, head':ab,ti OR 'squamous cell carcinoma of the head':ab,ti OR 'neck squamous cell carcinoma':ab,ti OR 'hnscc':ab,ti OR 'carcinoma, squamous cell of head':ab,ti OR 'oral tongue squamous cell carcinoma':ab,ti OR 'oral squamous cell carcinoma':ab,ti OR 'oral cavity squamous cell carcinoma':ab,ti OR 'oral squamous cell carcinomas':ab,ti OR 'squamous cell carcinoma of the mouth':ab,ti OR 'oropharyngeal squamous cell carcinoma':ab,ti) AND ('early detection of cancer':ab,ti OR 'cancer early detection':ab,ti OR 'cancer screening':ab,ti OR 'screening, cancer':ab,ti OR 'cancer screening tests':ab,ti OR 'cancer screening test':ab,ti OR 'screening tests, cancer':ab,ti OR 'test, cancer screening':ab,ti OR 'tests, cancer screening':ab,ti OR 'early diagnosis of cancer':ab,ti OR 'cancer early diagnosis':ab,ti OR 'toluidine blue':ab,ti OR 'blue, toluidine':ab,ti OR 'toluidine blue o':ab,ti OR 'self-examinations':ab,ti OR 'examination, self':ab,ti OR 'examinations, self':ab,ti OR 'self examination':ab,ti OR 'self examinations':ab,ti OR 'potassium triiodide':ab,ti OR 'lugol iodine':ab,ti OR 'lugol solution':ab,ti OR 'cytological technic':ab,ti OR 'cytological technics':ab,ti OR 'cytologic technics':ab,ti OR 'cytologic technic':ab,ti OR 'cytodiagnosis':ab,ti OR 'optical imaging':ab,ti OR 'imaging, optical':ab,ti OR 'flu/orescence imaging':ab,ti OR 'imaging, fluorescence':ab,ti OR 'fundus autofluorescence imaging':ab,ti OR 'autofluorescence imaging, fundus':ab,ti OR 'imaging, fundus autofluorescence':ab,ti OR 'autofluorescence imaging':ab,ti OR 'imaging, autofluorescence':ab,ti OR 'brush biopsy':ab,ti OR 'liquid biopsy':ab,ti) AND 'review':ab,ti	256
Cochrane Reviews	"Mouth Neoplasms" OR "Neoplasm, Mouth" OR "Neoplasms, Oral" OR "Neoplasm, Oral" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Neoplasms, Mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancer" OR "Cancer, Oral" OR "Cancers, Oral" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Cancer, Mouth" OR "Cancers, Mouth" OR "Precancerous Conditions" OR "Precancerous Condition" OR "Preneoplastic Condition" OR "Preneoplastic Conditions" OR "oral potentially malignant disorders" OR "Leukoplakia, Oral" OR "Leukoplakias, Oral" OR "Oral Leukoplakia" OR "Oral Leukoplakias" OR "Leukokeratosis, Oral" OR "Oral Leukokeratoses" OR "Oral Leukokeratosis" OR "Keratosis, Oral" OR "Keratoses, Oral" OR "Oral Keratoses" OR "Oral Keratosis" OR "Erythroplasia" OR "erythroplakias" OR "Actinic cheilitis" OR "Actinic cheilosis" OR "Lichen Planus, Oral" OR "Oral Lichen Planus" 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" in Title Abstract Keyword AND "Early Detection of Cancer" OR "Cancer Early Detection" OR "Cancer Screening" OR "Screening, Cancer" OR "Cancer Screening Tests" OR "Cancer Screening Test" OR "Screening Tests, Cancer" OR "Test, Cancer Screening" OR "Tests, Cancer Screening" OR "Early Diagnosis of Cancer" OR "Cancer Early Diagnosis" OR "Toluidine Blue" OR "Blue, Toluidine" OR "Toluidine Blue O" OR "Self-Examinations" OR "Examination, Self" OR "Examinations, Self" OR "Self Examination" OR "Self Examinations" OR "potassium triiodide" OR "Lugol's iodine" OR "Lugol's solution" OR "Cytological Technic" OR "Cytological Technics" OR "Cytologic Technic" OR "Cytologic Technics" OR "Cytodiagnosis" OR	04



	"Optical Imaging" OR "Imaging, Optical" OR "Fluorescence Imaging" OR "Imaging, Fluorescence" OR "Fundus Autofluorescence Imaging" OR "Autofluorescence Imaging, Fundus" OR "Imaging, Fundus Autofluorescence" OR "Autofluorescence Imaging" OR "Imaging, Autofluorescence" OR "brush biopsy" OR "liquid biopsy" in Title Abstract Keyword	
LILACS	((("Mouth Neoplasms" OR "Neoplasias Bucais" OR "Neoplasias de la Boca" OR "Tumeurs de la bouche" OR "Precancerous Conditions" OR "Lesões Pré-Cancerosas" OR "Lesiones Precancerosas" OR "États précancéreux" OR "Leukoplakia, Oral" OR "Leucoplasia Oral" OR "Leucoplasia Bucal" OR "Leucoplasie buccale" OR "Erythroplasia" OR "Eritroplasia" OR "Érythroplasie" OR "Erythroplasias" OR "Actinic cheilitis" OR "Lichen Planus, Oral" OR "Líquen Plano" OR "Lichen plan" OR "Head And Neck Squamous Cell Carcinomas" OR "Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço" OR "Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello" OR "Carcinome épidermoïde de la tête et du cou") AND ("Early Detection of Cancer" OR "Detecção Precoce de Câncer" OR "Detección Precoz del Cáncer" OR "Dépistage précoce du cancer" OR "Toluidine Blue" OR "azul de toluidina" OR "Cloroto de Tolônio" OR "Cloruro de Tolonio" OR "Chlorure de tolonium" OR "Self-Examinations" OR "Autoexame" OR "Autoexamen" OR "Auto-examen" OR "Cytological Technic" OR "Cytological Technics" OR "Técnicas Citológicas" OR "Técnicas Citológicas" OR "Techniques cytologiques" OR "Optical Imaging" OR "Imagem Óptica" OR "Imagen Óptica" OR "imagerie optique" OR "fluorescência")) AND ("review" OR "Revisão" OR "Revisión" OR "Revue de la littérature"))	17
LIVIVO	((("Mouth Neoplasms" OR "Neoplasm, Mouth" OR "Neoplasms, Oral" OR "Neoplasm, Oral" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Neoplasms, Mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancer" OR "Cancer, Oral" OR "Cancers, Oral" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Cancer, Mouth" OR "Cancers, Mouth" OR "Precancerous Conditions" OR "Precancerous Condition" OR "Preneoplastic Condition" OR "Preneoplastic Conditions" OR "oral potentially malignant disorders" OR "Leukoplakia, Oral" OR "Leukoplakias, Oral" OR "Oral Leukoplakia" OR "Oral Leukoplakias" OR "Leukokeratosis, Oral" OR "Oral Leukokeratoses" OR "Oral Leukokeratosis" OR "Keratoses, Oral" OR "Oral Keratoses" OR "Oral Keratosis" OR "Erythroplasia" OR "erythroplakias" OR "Actinic cheilitis" OR "Actinic cheilosis" OR "Lichen Planus, Oral" OR "Oral Lichen Planus" 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 "Early Detection of Cancer" OR "Cancer Early Detection" OR "Cancer Screening" OR "Screening, Cancer" OR "Cancer Screening Tests" OR "Cancer Screening Test" OR "Screening Tests, Cancer" OR "Test, Cancer Screening" OR "Tests, Cancer Screening" OR "Early Diagnosis of Cancer" OR "Cancer Early Diagnosis" OR "Toluidine Blue" OR "Blue, Toluidine" OR "Toluidine Blue O" OR "Self-Examinations" OR "Examination, Self" OR "Examinations, Self" OR "Self Examination" OR "Self Examinations" OR "potassium triiodide" OR "Lugol's iodine" OR "Lugol's solution" OR "Cytological Technic" OR "Cytological Technics" OR "Cytological Technique" OR "Cytologic Technics" OR "Cytologic Technic" OR "Cytodiagnosis" OR "Optical Imaging" OR "Imaging, Optical" OR "Fluorescence Imaging" OR "Imaging, Fluorescence" OR "Fundus Autofluorescence Imaging" OR "Autofluorescence Imaging, Fundus" OR "Imaging, Fundus Autofluorescence" OR "Autofluorescence Imaging" OR "Imaging, Autofluorescence" OR "brush biopsy" OR "liquid biopsy") AND KW=review	168
Pubmed	((("Mouth Neoplasms"[MeSH Term] OR "Neoplasm, Mouth" OR "Neoplasms, Oral" OR "Neoplasm, Oral" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Neoplasms, Mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancer" OR "Cancer, Oral" OR "Cancers, Oral" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Cancer, Mouth" OR "Cancers, Mouth" OR "Precancerous Conditions"[MeSH Term] OR "Precancerous Condition" OR "Preneoplastic Condition" OR "Preneoplastic Conditions" OR "oral potentially malignant disorders" OR "Leukoplakia, Oral"[MeSH Term] OR "Leukoplakias, Oral" OR "Oral Leukoplakia" OR "Oral Leukoplakias" OR "Leukokeratosis, Oral" OR "Oral Leukokeratoses" OR "Oral Leukokeratosis" OR "Keratoses, Oral" OR "Oral Keratoses" OR "Oral Keratosis" OR "Erythroplasia"[MeSH Term] OR "Eritroplasia" OR "Erythroplasias" OR "Actinic cheilitis"[MeSH Term] OR "Actinic cheilosis" OR "Lichen Planus, Oral"[MeSH Term] OR "Oral Lichen Planus" OR	806

	<p>"Head And Neck Squamous Cell Carcinomas"[MeSH Term] 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 ("Early Detection of Cancer"[MeSH Term] OR "Cancer Early Detection" OR "Cancer Screening" OR "Screening, Cancer" OR "Cancer Screening Tests" OR "Cancer Screening Test" OR "Screening Tests, Cancer" OR "Test, Cancer Screening" OR "Tests, Cancer Screening" OR "Early Diagnosis of Cancer" OR "Cancer Early Diagnosis" OR "Toluidine Blue" OR "Blue, Toluidine" OR "Toluidine Blue O" OR "Self-Examinations" OR "Examination, Self" OR "Examinations, Self" OR "Self Examination" OR "Self Examinations" OR "potassium triiodide" OR "Lugol's iodine" OR "Lugol's solution"[MeSH Term] OR "Cytological Technic" OR "Cytological Technics" OR "Cytological Techniques"[MeSH Term] OR "Cytologic Technics" OR "Cytologic Technic" OR "Cytodiagnosis" OR "Optical Imaging"[MeSH Term] OR "Imaging, Optical" OR "Fluorescence Imaging" OR "Imaging, Fluorescence" OR "Fundus Autofluorescence Imaging" OR "Autofluorescence Imaging, Fundus" OR "Imaging, Fundus Autofluorescence" OR "Autofluorescence Imaging" OR "Imaging, Autofluorescence" OR "brush biopsy" OR "liquid biopsy")) AND ("review")</p>	
Scopus	<p>(TITLE-ABS-KEY("Mouth Neoplasms" OR "Neoplasm, Mouth" OR "Neoplasms, Oral" OR "Neoplasm, Oral" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Neoplasms, Mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancer" OR "Cancer, Oral" OR "Cancers, Oral" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Cancer, Mouth" OR "Cancers, Mouth" OR "Precancerous Conditions" OR "Precancerous Condition" OR "Preneoplastic Condition" OR "Preneoplastic Conditions" OR "oral potentially malignant disorders" OR "Leukoplakia, Oral" OR "Leukoplakias, Oral" OR "Oral Leukoplakia" OR "Oral Leukoplakias" OR "Leukokeratosis, Oral" OR "Oral Leukokeratoses" OR "Oral Leukokeratosis" OR "Keratosis, Oral" OR "Keratoses, Oral" OR "Oral Keratosis" OR "Oral Keratosis" OR "Erythroplasia" OR "erythroplakias" OR "Actinic cheilitis" OR "Actinic cheilosis" OR "Lichen Planus, Oral" OR "Oral Lichen Planus" 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 TITLE-ABS-KEY("Early Detection of Cancer" OR "Cancer Early Detection" OR "Cancer Screening" OR "Screening, Cancer" OR "Cancer Screening Tests" OR "Cancer Screening Test" OR "Screening Tests, Cancer" OR "Test, Cancer Screening" OR "Tests, Cancer Screening" OR "Early Diagnosis of Cancer" OR "Cancer Early Diagnosis" OR "Toluidine Blue" OR "Blue, Toluidine" OR "Toluidine Blue O" OR "Self-Examinations" OR "Examination, Self" OR "Examinations, Self" OR "Self Examination" OR "Self Examinations" OR "potassium triiodide" OR "Lugol's iodine" OR "Lugol's solution" OR "Cytological Technic" OR "Cytological Technics" OR "Cytological Technique" OR "Cytologic Technics" OR "Cytologic Technic" OR "Cytodiagnosis" OR "Optical Imaging" OR "Imaging, Optical" OR "Fluorescence Imaging" OR "Imaging, Fluorescence" OR "Fundus Autofluorescence Imaging" OR "Autofluorescence Imaging, Fundus" OR "Imaging, Fundus Autofluorescence" OR "Autofluorescence Imaging" OR "Imaging, Autofluorescence" OR "brush biopsy" OR "liquid biopsy") AND ABS("review"))</p>	710
Web of Sciences	<p>((TS=("Mouth Neoplasms" OR "Neoplasm, Mouth" OR "Neoplasms, Oral" OR "Neoplasm, Oral" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Neoplasms, Mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancer" OR "Cancer, Oral" OR "Cancers, Oral" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Cancer, Mouth" OR "Cancers, Mouth" OR "Precancerous Conditions" OR "Precancerous Condition" OR "Preneoplastic Condition" OR "Preneoplastic Conditions" OR "oral potentially malignant disorders" OR "Leukoplakia, Oral" OR "Leukoplakias, Oral" OR "Oral Leukoplakia" OR "Oral Leukoplakias" OR "Leukokeratosis, Oral" OR "Oral Leukokeratoses" OR "Oral Leukokeratosis" OR "Keratosis, Oral" OR "Keratoses, Oral" OR "Oral Keratosis" OR "Oral Keratosis" OR "Erythroplasia" OR "erythroplakias" OR "Actinic cheilitis" OR "Actinic cheilosis" OR "Lichen Planus, Oral" OR "Oral Lichen Planus" 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</p>	184

	<p>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 TS=("Early Detection of Cancer" OR "Cancer Early Detection" OR "Cancer Screening" OR "Screening, Cancer" OR "Cancer Screening Tests" OR "Cancer Screening Test" OR "Screening Tests, Cancer" OR "Test, Cancer Screening" OR "Tests, Cancer Screening" OR "Early Diagnosis of Cancer" OR "Cancer Early Diagnosis" OR "Toluidine Blue" OR "Blue, Toluidine" OR "Toluidine Blue O" OR "Self-Examinations" OR "Examination, Self" OR "Examinations, Self" OR "Self Examination" OR "Self Examinations" OR "potassium triiodide" OR "Lugol's iodine" OR "Lugol's solution" OR "Cytological Technic" OR "Cytological Technics" OR "Cytological Technique" OR "Cytologic Technics" OR "Cytologic Technic" OR "Cytodiagnosis" OR "Optical Imaging" OR "Imaging, Optical" OR "Fluorescence Imaging" OR "Imaging, Fluorescence" OR "Fundus Autofluorescence Imaging" OR "Autofluorescence Imaging, Fundus" OR "Imaging, Fundus Autofluorescence" OR "Autofluorescence Imaging" OR "Imaging, Autofluorescence" OR "brush biopsy" OR "liquid biopsy")) AND TS=("review")</p>	
--	--	--

2. Tabela contendo as estratégias de busca nas bases de registro de revisões sistemática e literatura cinzenta, com os termos apropriados

<b>Outras fontes</b>	<b>Estratégia de Busca (data da busca: 22/03/2022)</b>	<b>Número de referências</b>
PROSPERO	oral cancer screening	13
OSF	oral cancer screening	01
Google Scholar	("oral cancer screening" OR "head and neck cancer screening") AND systematic review	100

APÊNDICE B - Tabela com os artigos excluídos na fase 2 (leitura dos textos completos), a partir da busca em bases de dados e outras fontes de informação, e as respectivas razões de exclusão (n = 36)

<b>Nº da referência</b>	<b>Autor/Ano</b>	<b>Razão para exclusão*</b>
1	Abt, 2015	5
2	Arroyo, 2021	4
3	Brocklehurst, 2010	3
4	Budach, 2019	4
5	Chiamulera, 2021	4
6	Datta, 2019	4
7	Díaz-Caballero, 2021	5
8	Faur, 2021	4
9	Ferrari, 2021	4
10	García-Pola, 2021	5
11	Gualtero, 2016	4
12	Hema, 2021	4
13	Hudečková, 2021	4
14	Kang, 2021	4
15	Kaur, 2018	4
16	Kim, 2020	5
17	Kim, 2020	5
18	Kim, 2021	5
19	Kim, 2021	5
20	Kujan, 2003	3
21	Kujan, 2006	3
22	Macey, 2015	3
23	Macey, 2016	5
24	Mathur, 2022	5
25	Piyarathne, 2021	4
26	Raman, 2020	2
27	Rapado-González, 2019	4
28	Sahu, 2021	4
29	Savage, 2009	5
30	Seoane, 2016	6
31	Sulaiman, 2014	1
32	Ukwas, 2014	2
33	Van Ginkel, 2017	4
34	Varela-Centelles, 2017	6
35	Walsh, 2013	3
36	Wuerdemann, 2020	4

**\*Razões para exclusão:**

1. Publicação não revisada por pares – Preprint (n = 1)
2. Resumo de congresso (n = 2);
3. Revisão Cochrane desatualizada (n = 5);
4. Estudos envolvendo biomarcadores (n = 16);
5. Estudo contendo dados incluídos em outros estudos (n = 10);
6. Estudo com enfoque em intervalo de tempo do diagnóstico ao tratamento (n = 2);

## Referências:

1. Abt E. DNA-image cytometry has promise for oral cancer detection. *Evid Based Dent.* 2015;16(4):106-7. doi: 10.1038/sj.ebd.6401130.
2. Arroyo E, Donís SP, Petronacci CMC, Alves MGO, Mendía XM, Fernandes D, Pouso AIL, Bufalino A, Bravo López S, Sayáns MP. Usefulness of protein-based salivary markers in the diagnosis of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Biomark.* 2021;32(4):411-424. doi: 10.3233/CBM-203043.
3. Brocklehurst P, Kujan O, Glenny AM, Oliver R, Sloan P, Ogden G, Shepherd S. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD004150. doi: 10.1002/14651858.CD004150.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD004150.
4. Budach V, Tinhofer I. Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):e313-e326. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30177-9.
5. Chiamulera MMA, Zancan CB, Remor AP, Cordeiro MF, Gleber-Netto FO, Baptistella AR. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2021;21(1):205. doi: 10.1186/s12885-021-07932-3.
6. Datta M, Laronde D, Palcic B, Guillaud M. The role of DNA image cytometry in screening oral potentially malignant lesions using brushings: A systematic review. *Oral Oncol.* 2019;96:51-59. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.07.006.
7. Díaz-Caballero A, Anaya-Guzmán L, Rojano-Buelvas C. Análisis de los métodos de detección de lesiones orales potencialmente malignas. Revisión sistemática tipo paraguas. *Acta Méd Colomb.* 2021;46(1): 27-33.
8. Faur CI, Rotaru H, Osan C, Jurj A, Roman RC, Moldovan M, Chirila M, Hedesiu M. Salivary exosomal microRNAs as biomarkers for head and neck cancer detection-a literature review. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2021;43(1):19. doi: 10.1186/s40902-021-00303-9.
9. Ferrari E, Pezzi ME, Cassi D, Pertinhez TA, Spisni A, Meleti M. Salivary Cytokines as Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6795. doi: 10.3390/ijms22136795.
10. García-Pola M, Pons-Fuster E, Suárez-Fernández C, Seoane-Romero J, Romero-Méndez A, López-Jornet P. Role of Artificial Intelligence in the Early Diagnosis of Oral Cancer. A Scoping Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4600. doi: 10.3390/cancers13184600.
11. Gualtero DF, Suarez Castillo A. Biomarkers in saliva for the detection of oral squamous cell carcinoma and their potential use for early diagnosis: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(3):170-7. doi: 10.3109/00016357.2015.1110249.
12. Hema Shree K, Ramani P, Sherlin H, Sukumaran G, Jeyaraj G, Don KR, Santhanam A, Ramasubramanian A, Sundar R. Saliva as a Diagnostic Tool in Oral Squamous Cell Carcinoma - a Systematic Review with Meta Analysis. *Pathol Oncol Res.* 2019;25(2):447-453. doi: 10.1007/s12253-019-00588-2.
13. Hudečková M, Koucký V, Rottenberg J, Gál B. Gene Mutations in Circulating Tumour DNA as a Diagnostic and Prognostic Marker in Head and Neck Cancer-A Systematic Review. *Biomedicines.* 2021;9(11):1548. doi: 10.3390/biomedicines9111548.

14. Kang JW, Eun YG, Lee YC. Diagnostic Value of Salivary miRNA in Head and Neck Squamous Cell Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7026. doi: 10.3390/ijms22137026.
15. Kaur J, Jacobs R, Huang Y, Salvo N, Politis C. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review. *Clin Oral Investig.* 2018 Mar;22(2):633-640. doi: 10.1007/s00784-018-2337-x.
16. Kim, DH, Kim, SW, Hwang, SH. Autofluorescence imaging to identify oral malignant or premalignant lesions: Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck.* 2020; 42: 3735– 3743. <https://doi.org/10.1002/hed.26430>
17. Kim DH, Lee J, Lee MH, Kim SW, Hwang SH. Efficacy of chemiluminescence in the diagnosis and screening of oral cancer and precancer: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology.* 2020.
18. Kim DH, Song EA, Kim SW, Hwang SH. Efficacy of toluidine blue in the diagnosis and screening of oral cancer and pre-cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2021 Jan;46(1):23-30. doi: 10.1111/coa.13613. Epub 2020 Nov 12. PMID: 32741142.
19. Kim DH, Kim SW, Lee J, Hwang SH. Narrow-band imaging for screening of oral premalignant or cancerous lesions: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2021 May;46(3):501-507. doi: 10.1111/coa.13724. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33503320.
20. Kujan O, Glenny AM, Duxbury AJ, Thakker N, Sloan P. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004150. doi: 10.1002/14651858.CD004150. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004150.
21. Kujan O, Glenny AM, Oliver RJ, Thakker N, Sloan P. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004150. doi: 10.1002/14651858.CD004150.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD004150.
22. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, Ogden GR, Warnakulasuriya S, Scully C. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD010276. doi: 10.1002/14651858.CD010276.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;(7):CD010276.
23. Macey R. DNA-Image Cytometry and Computer-Assisted Brush Biopsy have Potential as Diagnostic Tools for Clinically Suspected Oral Precancer and Oral Cancer. *J Evid Based Dent Pract.* 2016;16(2):113-4. doi: 10.1016/j.jebdp.2016.05.003.
24. Mathur S, Conway DI, Macpherson LMD, Ross AJ. Systematic overview of systematic reviews and clinical guidelines: assessment and prevention of behavioural risk factors associated with oral cancer to inform dental professionals in primary care dental practices. *Evid Based Dent.* 2022. doi: 10.1038/s41432-022-0235-1.
25. Piyarathne NS, Rasnayake RMSGK, Angamma R, Chandrasekera P, Ramachandra S, Weerasekera M, Yasawardene S, Abu-Eid R, Jayasinghe JAP, Gupta E. Diagnostic salivary biomarkers in oral cancer and oral potentially malignant disorders and their relationships to risk factors - A systematic review. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(8):789-807. doi: 10.1080/14737159.2021.1944106.
26. Raman S, Shafie AA, Cheong SC, Abraham MT, Tan BY. Cost-Effectiveness of Oral Cancer Screening Programmes: A Systematic Review of Design and Outcomes. *BJMS.* 2020;14(Suppl.): 15-16. doi: 10.51200/bjms.vi.2321.

27. Rapado-González O, Martínez-Reglero C, Salgado-Barreira A, López-López R, Suárez-Cunqueiro MM, Muínelo-Romay L. miRNAs in liquid biopsy for oral squamous cell carcinoma diagnosis: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019;99:104465. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104465.
28. Sahu S, Routray S. Assessing the analytical efficacy of TEX in diagnosing oral cancer using a systematic review approach. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(2):123-128. doi: 10.1111/jop.13126.
29. Savage, N.W., Kujan, O., Glenn, A.-M., Oliver, R., Thakker, N., Sloan, P. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Australian Dental Journal.* 2009;54(2):170-172.
30. Seoane J, Alvarez-Novoa P, Gomez I, Takkouche B, Diz P, Warnakulasiruya S, Seoane-Romero JM, Varela-Centelles P. Early oral cancer diagnosis: The Aarhus statement perspective. A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E2182-9. doi: 10.1002/hed.24050.
31. Sulaiman, Dahy and Lohiya, Ayush and Rizwan, S.A. and Singh, Ankita and Dwivedi, Pooja and Bahuguna, Pankaj and Dixit, Jyoti and Verma, Ankur and Kumar, Vijendra, Diagnostic Accuracy of Screening of Lip and Oral Cavity Cancers or Potentially Malignant Disorders (PMD) by Frontline Workers – a Systematic Review and Meta-Analysis. Preprint available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4074656>
32. Ukwas, A., Mercadante, V., Lodi, G., Fedele, S., Porter, S. R. Non-invasive diagnostic aids for oral cancer: A systematic review. *Oral Diseases.* 2014; 20(0): 23. doi:10.1111/odi.12277\_1
33. Van Ginkel JH, Sliker FJB, de Bree R, van Es RJJ, Van Cann EM, Willems SM. Cell-free nucleic acids in body fluids as biomarkers for the prediction and early detection of recurrent head and neck cancer: A systematic review of the literature. *Oral Oncol.* 2017;75:8-15. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.10.007.
34. Varela-Centelles P, López-Cedrún JL, Fernández-Sanromán J, Seoane-Romero JM, Santos de Melo N, Álvarez-Nóvoa P, Gómez I, Seoane J. Key points and time intervals for early diagnosis in symptomatic oral cancer: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jan;46(1):1-10. doi: 10.1016/j.ijom.2016.09.017. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27751768.
35. Walsh T, Liu JL, Brocklehurst P, Glenn AM, Lingen M, Kerr AR, Ogden G, Warnakulasuriya S, Scully C. Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 21;2013(11):CD010173. doi: 10.1002/14651858.CD010173.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;(12):CD010173.
36. Wuerdemann N, Jain R, Adams A, Speel EM, Wagner S, Joosse SA, Klusmann JP. Cell-Free HPV-DNA as a Biomarker for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma-A Step Towards Personalized Medicine? *Cancers (Basel).* 2020;12(10):2997. doi: 10.3390/cancers12102997

## ANEXO A – PRISMA 2020 CHECKLIST



## PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



## PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>



## ANEXO B – REGISTRO PROSPERO

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

### Citation

Thaís Reis, Camila Gallo, Gabriela Melo, Juliana Amorim, Eliete Guerra. Reliability of strategies for screening and early detection of oral cancer: an overview. PROSPERO 2021 CRD42021287693 Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021287693](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021287693)

### Review question

Is/are there any reliable strategy/ies for screening and early detection of oral cancer?

### Searches

Individual search strategies were built for PubMed, EMBASE, Cochrane, Livivo, LILACS, Web of Science, and Scopus database. The full search strategy was based on the following terms "oral cancer", "early diagnosis" and "systematic review" (see pdf). Plus additional search in grey literature (Google Scholar, Open

Gray, and ProQuest), reference list and expert consultations for additional eligible studies not retrieved by our search. Studies in any language were included without publication period time restrictions.

A software reference manager (EndNote X7, Thomson Reuters, Philadelphia, PA) will be used to collect references and remove duplicate articles. Besides that, the Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar) application will also be used to facilitate and speed up the selection of articles for inclusion and exclusion.

### Types of study to be included

Inclusion criteria: systematic reviews.

Exclusion criteria: other types of reviews, letters, personal opinions, book chapters, conference abstracts, patents, clinical trials and preclinical studies.

### Condition or domain being studied

Oral cancer.

### Participants/population

Inclusion criteria: Systematic reviews of clinical trials for oral cancer screening.

Exclusion criteria: Systematic reviews of other subjects on oral cancer.

### Intervention(s), exposure(s)

Inclusion criteria: systematic reviews that included any form of oral cancer screening, including self-examination, clinical examination, cytology, optical imaging, toluidine blue, lugol or salivary test.

Exclusion criteria: primary studies on the same subject.

### Comparator(s)/control

Not applicable.

### Context

Oral cancer is the sixth most common cancer worldwide and represents a growing global problem. Despite this, 70% of these cancers are found in advanced stages, when prognoses are worse. This reinforces the importance of tools for prevention and early diagnosis of cancer. This work aims to investigate the

applicability of screening strategies for early detection of oral cancer, including the evaluation of different possible outcomes, the diagnosis itself to the cost-effectiveness and acceptance of such strategies. Since there are some systematic reviews already published on this topic, the proposal is to perform an overview of systematic reviews.

#### Main outcome(s)

Diagnosis of malignant lesions.

#### Additional outcome(s)

Diagnosis of potentially malignant lesions and survival of patients diagnosed with malignant lesions.

#### Data extraction (selection and coding)

**Study selection:** Two independent reviewers (TR and GM) will select the included articles in two phases. Firstly (phase-1), the two reviewers will evaluate the titles and abstracts according the eligibility criteria; secondly (phase-2), they will view full-texts and select articles by the same criteria as phase-1; then, they will crosscheck all the information found. If disagreements arise, a third reviewer (CG) will participate before a final decision is made of both phases. If important data for the review are missing or unclear, an attempt will be made to contact the study corresponding author to resolve or clarify the problem. Final selection will be always based on the fulltext of the publication.

**Data analysis:** Two independent reviewers (TR and GM) will collect data from the selected articles. Once selected, they will crosscheck the retrieved information with the third reviewer (CG). The information collected will be: author; year of publication; country; reviewed oral cancer screening protocol; number of included studies; outcome evaluation; results. Any disagreement will be discussed between them.

#### Risk of bias (quality) assessment

The risk of bias assessment of selected studies will be evaluated through the ROBIS tool (Journal of Clinical Epidemiology. 2016;69:225-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005). Two reviewers (TR and GM) will score the items from ROBIS for each article. When they did not reach a consensus, a third reviewer (CG) will intervene for a final decision.

#### Strategy for data synthesis

Initially, the results synthesis will be descriptive according to the information extracted from the retrieved studies.

#### Analysis of subgroups or subsets

This study will consider as subgroups the type of evaluated intervention for oral cancer screening, i.e. self-examination, clinical examination, cytology, optical imaging, toluidine blue, lugol or salivary test.

#### Contact details for further information

Thaís dos Reis  
thais.reis@usp.br

#### Organisational affiliation of the review

USP  
[www.fo.usp.br](http://www.fo.usp.br)

#### Review team members and their organisational affiliations

Thaís Reis. USP  
Camila Gallo. USP  
Gabriela Melo. USP  
Juliana Amorim. University of Brasília  
Professor Eliete Guerra. University of Brasília

#### Type and method of review

Review of reviews, Systematic review

#### Anticipated or actual start date

04 November 2021

**Anticipated completion date**

01 April 2022

**Funding sources/sponsors**

The Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (Capes) is the funding agency that financed the scholarship for the master's program.

**Conflicts of interest**

**Language**

English

**Country**

Brazil

**Stage of review**

Review Ongoing

**Subject index terms status**

Subject indexing assigned by CRD

**Subject index terms**

MeSH headings have not been applied to this record

**Date of registration in PROSPERO**

04 December 2021

**Date of first submission**

04 November 2021

**Details of any existing review of the same topic by the same authors**

We do not performed any similar review. However, we found a protocol (2016) that aimed an overview of guidelines and systematic reviews on the same topic, which has not been published to date, justifying the realization of this overview, as the gap of knowledge has not yet been clarified.

**Stage of review at time of this submission**

The review has not started

<b>Stage</b>	<b>Started</b>	<b>Completed</b>
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

*The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.*

*The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add*

*publication details in due course.*

Versions

04 December 2021  
04 December 2021