

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNASAU  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
(MESTRADO PROFISSIONAL) - PPGSCol**

**MARCELO ALDRIGHI MOREIRA**

**ACURÁCIA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO  
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER BUCAL: REVISÃO  
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Priscyla Waleska Targino de Azevedo Simões

Coorientadora: Profa. Dra. Ingrid Dalira Schweigert Perry

**CRICIÚMA  
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

M838a Moreira, Marcelo Aldrighi.

Acurácia da ressonância magnética no diagnóstico do câncer bucal : revisão sistemática e metanálise / Marcelo Aldrighi Moreira ; orientadora: Priscyla Waleska Targino de Azevedo Simões ; coorientadora: Ingrid Dalira Schweigert Perry. – Criciúma, SC : Ed. do Autor, 2016.  
119 p. : il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Criciúma, 2016.

1. Boca – Câncer – Diagnóstico. 2. Ressonância magnética. I. Título.

CDD 22. ed. 616.99431

MARCELO ALDRIGHI MOREIRA

ACURÁCIA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO  
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER BUCAL: REVISÃO  
SISTEMÁTICA E METANÁLISE

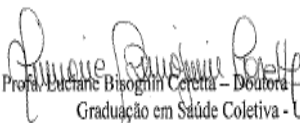
Esta dissertação foi julgada e aprovada para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Coletiva na área de Gestão do Cuidado e Educação em Saúde e Linha de Pesquisa de Epidemiologia aplicada em Serviços de Saúde no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Criciúma, 09 de Agosto de 2016.

BANCA EXAMINADORA



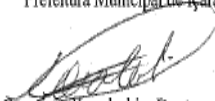
Profª. Priscyla Waleska Targino de Azevedo Simões - Doutora -  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - UNESC - Orientadora



Profª. Luciane Bisognin Ceretta - Doutora - Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva - UNESC



Prof. Renan Antonio Ceretta - Doutor - UNESC - Serviço de Saúde -  
Prefeitura Municipal de Içara



Prof. Douglas Francisco Kovaleski - Doutor - Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva - UFSC



## **Folha Informativa**

As referências da dissertação foram elaboradas seguindo o estilo Vancouver e as citações pelo sistema de chamada numérico da ABNT. Este trabalho foi realizado utilizando a infraestrutura do Laboratório de Tecnologia da Informação e Comunicação na Saúde.



Dedico essa dissertação a minha  
mãe e meu pai (*in memoriam*), meu  
irmão e minha namorada.





## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Luis (in memoriam) e Maria, são muitas as lembranças, imensas as saudades e infinitas as alegrias. Com certeza meus melhores exemplos de vida e determinação. Obrigado por serem de tantas maneiras a minha referência e estarem sempre presentes na minha vida de uma forma indispensável, mesmo distantes por tantos quilômetros. A vocês meus amados pais, deixo aqui registrada a minha eterna gratidão. Eu amo vocês! Ao meu irmão Maurício, meu verdadeiro amigo e companheiro, pessoa em quem enxergo as mesmas raízes que me alimentam. A lembrança afetuosa de você e o abraço amoroso a cada reencontro fizeram com que eu chegasse até aqui. Aos meus familiares, que sempre me trataram com carinho e atenção e souberam compreender as minhas ausências, nos melhores e piores momentos. Obrigado por torcerem sempre por mim e por acreditarem que, um dia, toda essa jornada terminaria bem. A minha namorada Francieli, que tanto me ajudou, com seus conhecimentos, suas palavras doces, presença e firmeza, nunca deixando de me oferecer seu ombro para que eu pudesse consolar minhas mágoas e frustrações; seu riso, no intuito de contagiar o meu; sua compreensão; e seu amor. Aos meus amigos, que acreditaram em mim e no meu sucesso e que estiveram presentes nesta jornada, contribuindo através de gestos e palavras de incentivo. A minha colega Abigail, pessoa que admiro muito e que foi fundamental para que eu conseguisse chegar até o final desta etapa. Em especial gostaria de agradecer a minha colega Luiza Lessa, a qual teve participação ímpar nessa caminhada, obrigado de coração querida Luiza. A todos os professores do Mestrado em Saúde Coletiva, que fizeram parte da minha trajetória acadêmica e transmitiram seus conhecimentos, experiências profissionais e de vida, com toda dedicação e carinho. A vocês, que me guiaram para além das teorias e das filosofias, expressei os meus maiores agradecimentos e respeito. Meu especial agradecimento à minha orientadora Profa. Dra. Priscyla Waleska Targino de Azevedo Simões, pela confiança que depositou em mim, por ouvir pacientemente as minhas considerações, partilhando comigo as suas ideias, conhecimento e experiências. Quero expressar o meu reconhecimento e admiração, pela sua competência profissional e minha gratidão pela sua amizade, por ser uma profissional extremamente qualificada e pela forma humana que conduziu minha orientação. Eu a tenho como exemplo de uma grande mestre. A minha coorientadora Profa. Dra. Ingrid Dalira Schweigert Perry, por sempre ter se disposto a me ajudar nos momentos



em que a procurei, sempre tendo explicações para tudo, com uma mente brilhante e iluminada por Deus. Ao Eduardo Pícolo Xavier, que colaborou de forma fundamental neste trabalho e sempre que precisei foi muito solícito. A todos, que ouviram os meus desabafos; que presenciaram e respeitaram o meu silêncio; que partilharam este longo passar de anos, de páginas, de livros e cadernos; que fizeram meu mundo um mundo melhor; que me acompanharam, choraram, riram, sentiram, participaram, aconselharam, dividiram; as suas companhias, os seus sorrisos, as suas palavras e mesmo as ausências foram expressões de amor profundo. As alegrias de hoje também são suas, pois seus amores, estímulos e carinhos foram armas para essa minha vitória. Peço a Deus que os recompense à altura. E é a Ele que dirijo minha maior gratidão. Deus, mais do que me criar, deu propósito à minha vida. Vem dele tudo o que eu sou, o que eu tenho e o que eu espero.



“No que diz respeito ao desempenho, ao compromisso, ao esforço, à dedicação, não existe meio termo. Ou você faz uma coisa bem feita ou não faz”

Ayrton Senna



## RESUMO

**Introdução:** O câncer de boca é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo e tem uma preocupante taxa de letalidade estimada em 50%, representando, assim, um problema de Saúde Pública, que pode acarretar também em incapacitações. Assim, contribuindo à área de Avaliação de Tecnologias em Saúde, são necessários estudos associados à investigação de novos métodos de prevenção e diagnóstico do câncer de boca, possibilitando detecção precoce e maior taxa de sucesso no tratamento. Ao longo das últimas décadas, o padrão ouro para diagnóstico do câncer bucal tem sido a biópsia, porém novos métodos diagnósticos não invasivos têm sido propostos, dentre eles a Ressonância Nuclear Magnética. **Objetivo:** Determinar a acurácia diagnóstica da Ressonância Nuclear Magnética no apoio ao diagnóstico de câncer bucal por meio de uma Revisão Sistemática e Metanálise. **Métodos:** Revisão Sistemática e Metanálise. A estratégia de busca foi realizada fazendo-se uma pesquisa exaustiva nas bases de dados Medline, Embase, Cochrane (e bases correlatas), incluindo a Literatura Cinza, por publicações realizadas de 1986 a 2016. Foram incluídos estudos primários de acurácia diagnóstica, que avaliaram o câncer de boca (condições alvo) por meio de Ressonância Nuclear Magnética (teste em avaliação). Mediante heterogeneidade apresentada foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird. Foi realizada a análise de limiar diagnóstico. Análises de sensibilidade também foram realizadas para identificar os cofatores associados a heterogeneidade, e potenciais cofatores contínuos também foram investigados pela meta-regressão. A metanálise foi desenvolvida no software Meta-DiSc® v.1.4. **Resultados:** Foram avaliados 24 estudos primários que totalizaram 1.404 lesões de câncer bucal. Desses, 9 estudos utilizaram a Ressonância Nuclear Magnética Diffusion Weighted resultando em DOR de 30,7 (IC 95%: 12,7-74,3), AUC de 0,917 (IC 95%: 0,915-0,918), sensibilidade de 76,4% (IC 95%: 67,3%-83,9%), e especificidade de 91,3% (IC 95%: 87,3%-94,4%); 7 utilizaram a Ressonância Nuclear Magnética Dynamic Contrast Enhanced, resultando em DOR de 48,1 (IC 95%: 22,4-103,2), AUC de 0,936 (IC 95%: 0,934-0,937), sensibilidade de 84,0% (IC 95%: 76,2%-90,1%), e especificidade de 89,5% (IC 95%: 84,7%-93,2%); e 13 consideraram a Ressonância Nuclear Magnética Tradicional, resultando em DOR de 23,9 (IC 95%: 13,2-43,3), AUC de 0,894 (IC 95%: 0,894-0,895), sensibilidade de 72,5% (IC 95%: 66,4%-78,0%), e especificidade de 86,6% (IC 95%: 84,0%-88,9%). Não foi observado efeito de limiar





diagnóstico. Nas análises realizadas por meio da meta-regressão, observou-se que a intensidade do campo magnético Tesla possa ter influenciado a heterogeneidade ( $p=0,0233$ ) na Ressonância Tradicional. As análises de sensibilidade revelaram discreta diminuição da Inconsistência em alguns subgrupos. **Conclusão:** A Ressonância Nuclear Magnética Dynamic Contrast Enhanced apresentou maior acurácia para o diagnóstico de câncer bucal em relação as demais, apresentando-se como método não invasivo e acurado de apoio ao diagnóstico de câncer de boca. Assim, considerando a importância do tratamento precoce e do rastreamento, e que a melhor qualidade da assistência de saúde resulta em melhores taxas de sobrevida e melhor qualidade de vida para o paciente com câncer bucal, sugerimos sua utilização como parte do protocolo de pré-tratamento e acompanhamento no SUS.

**Palavras-chave:** Saúde Coletiva. Epidemiologia. Avaliação de Tecnologias em Saúde. Revisão Sistemática. Câncer de Boca. Ressonância Magnética.



## ABSTRACT

**Introduction:** Mouth cancer is the sixth most common type of cancer in the world and has a worrying estimated fatality rate of 50%, thus representing an public health problem, which can also result in disabilities. Thus, contributing to the Health Technology Assessment, studies associated with the research of new methods for prevention and diagnosis of oral cancer are needed, allowing early detection and higher success rate of treatment. Over the past decades, biopsy has been the gold standard for diagnosis of oral cancer, but new non-invasive diagnostic methods have been proposed, including the nuclear magnetic resonance. **Objective:** To determine the diagnostic accuracy of the nuclear magnetic resonance supporting the diagnosis of oral cancer through a systematic review and meta-analysis. **Methods:** Systematic Review and Meta-analysis. The search strategy was performed by making an exhaustive search on Medline, Embase, Cochrane database (and related bases), including Gray literature, for papers published from 1986 to 2016. We included primary studies of diagnostic accuracy which evaluated mouth cancer (target conditions) through Nuclear Magnetic Resonance (test evaluation). Upon the heterogeneity presented we used the DerSimonian and Laird random-effects model. A diagnostic threshold analysis was performed. Sensitivity analyzes were also performed to identify cofactors associated with heterogeneity, and potential continuous cofactors were also investigated by meta-regression. The meta-analysis was developed on the Meta-DiSC® v.1.4. software. **Results:** A total of 24 primary studies totaling 1,404 oral cancer lesions were assessed. Of these, 9 studies used Diffusion Weighted nuclear magnetic resonance resulting in DOR of 30.7 (95% CI: 12.7-74.3), AUC of 0.917 (95% CI: 0,915-0,918), sensitivity of 76.4% (95% CI: 67.3%-83.9%), and specificity of 91.3% (95% CI: 87.3%-94.4%); 7 used the Dynamic Contrast Enhanced nuclear magnetic resonance resulting in DOR of 48.1 (95% CI: 22.4-103.2), AUC of 0.936 (95% CI: 0,934-0,937), sensitivity of 84.0% (95% CI: 76.2%-90.1%) and specificity of 89.5% (95% CI: 84.7%-93.2%); and 13 considered the traditional nuclear magnetic resonance, resulting in DOR of 23.9 (95% CI: 13.2-43.3), AUC of 0.894 (95% CI: 0,894-0,895), sensitivity of 72.5% (95% CI: 66.4 %-78.0%), and specificity of 86.6% (95% CI: 84.0%-88.9%). No evidence for diagnostic threshold effect was observed. The analyses carried out by the meta-regression showed that the Tesla magnetic field intensity may have influenced heterogeneity ( $p=0.0233$ ) in traditional resonance. Sensitivity analyses



showed a slight decrease of inconsistency in some subgroups. **Conclusion:** Dynamic Contrast Enhanced nuclear magnetic resonance showed higher accuracy for diagnosis of oral cancer than the others, demonstrating to be a non-invasive, accurate method to support the diagnosis of oral cancer. Therefore, considering the importance of early tracking and treatment, and that the best quality of health care results in better survival rates and better quality of life for patients with oral cancer, we suggest using it as part of the pre-treatment protocol and follow-up of SUS patients.

**Keywords:** Public Health. Epidemiology. Technology Assessment, Health. Systematic Review. Oral Cancer. Magnetic Resonance.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADC	Coefficiente de Difusão Aparente
BIOSIS	Biological Abstracts
Cancerlit	Cancer Literature
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
Cochrane	Registro Central Cochrane de Estudos Controlados
DOR	Odds Ratio Diagnóstica
Embase	Excerpta Medical Database
FP	Falso positivo
FN	Falso negativo
IBECS	Registro Central Cochrane de Estudos Controlados (Cochrane), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde
IC	Intervalo de Confiança
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Positron Emission Tomography
QUADAS – 2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy 2
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RNM DW	Ressonância Nuclear Magnética Diffusion Weighted
RNM DCE	Ressonância Nuclear Magnética Dynamic Contrast Enhanced
RNM Tradicional	Ressonância Nuclear Magnética Tradicional
Scopus	SciVerse Scopus
SROC	Summary Receiver Operating Characteristic
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Tesla
TNM	Extensão do tumor primário (T), ausência ou presença, assim como a extensão das metástases ganglionares regionais (N) e ausência ou presença de neoplasia à distância (M).
UICC	International Union Against Cancer
VP	Verdadeiro Positivo
VN	Verdadeiro Negativo





## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estratégia de busca no Medline .....	43
Figura 2 - Estratégia de busca no Embase.....	43
Figura 3 - Estratégia de busca na Cochrane .....	44
Figura 4 - Processo de seleção dos estudos .....	51
Figura 5 - Gráfico de floresta da Sensibilidade da RNM DW.....	57
Figura 6 – Gráfico de floresta da Especificidade da RNM DW .....	57
Figura 7 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Positiva da RNM DW .....	58
Figura 8 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Negativa da RNM DW .....	59
Figura 9 - Gráfico da DOR da RNM DW .....	59
Figura 10 – Curva SROC da RNM DW.....	61
Figura 11 – Gráfico de floresta da Sensibilidade da RNM DCE.....	67
Figura 12 - Gráfico de floresta da Especificidade da RNM DCE .....	67
Figura 13 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Positiva da RNM DCE.....	68
Figura 14 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Negativa da RNM DCE.....	69
Figura 15 - Gráfico da DOR da RNM DCE .....	69
Figura 16 – Curva SROC da RNM DCE .....	71
Figura 17 - Gráfico de floresta da Sensibilidade da RNM Tradicional. 78	
Figura 18 - Gráfico de floresta da Especificidade da RNM Tradicional79	
Figura 19 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Positiva da RNM Tradicional .....	80
Figura 20 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Negativa da RNM Tradicional.....	81
Figura 21 - Gráfico da DOR da RNM Tradicional.....	82
Figura 22 – Curva SROC da RNM Tradicional .....	84
Figura 23 – Painel ROC da RNM DW (a), RNM DCE (b) e RNM Tradicional (c).....	86
Figura 24 – Análise de sensibilidade por Continente - Europa (a) / Ásia (b) da RNM DW.....	87
Figura 25 – Análise de sensibilidade por Localização do Tumor - Glândula Parótida (a) / Outros locais (b) da RNM DW .....	88
Figura 26 – Análise de sensibilidade por Localização do tumor- Glândulas Salivares (a) / Outros locais (b) da RNM DCE.....	89
Figura 27 – Análise de sensibilidade por Continente - Ásia (a) / Américas (b) / Europa (c) da RNM Tradicional.....	90



Figura 28 – Análise de sensibilidade por Localização do tumor-  
Glândula Parótida (a) / Glândulas Salivares (b) da RNM Tradicional.. 91



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na RNM DW.....	54
Tabela 2 - Resultado da avaliação de cada estudo de acordo com o QUADAS-2 da RNM DW .....	55
Tabela 3 - Tabela de contingência agrupada da RNM DW.....	56
Tabela 4 - Resumo da Razão de Verossimilhança e DOR da RNM DW .....	60
Tabela 5 - Características dos estudos incluídos da RNM DCE .....	64
Tabela 6 - Resultado da avaliação de cada estudo de acordo com o QUADAS-2 da RNM DCE .....	65
Tabela 7 - Tabela de contingência agrupada da RNM DCE .....	66
Tabela 8 - Resumo da Razão de Verossimilhança e DOR da RNM DCE .....	70
Tabela 9 - Características dos estudos incluídos da RNM Tradicional .	75
Tabela 10 - Resultado da avaliação de cada estudo de acordo com o QUADAS-2 da RNM Tradicional.....	76
Tabela 11 - Tabela de contingência agrupada da RNM Tradicional .....	77
Tabela 12 - Resumo da Razão de Verossimilhança e DOR da RNM Tradicional .....	83
Tabela 13 – Resumo das medidas diagnósticas.....	85
Tabela 14 - Análise dos limiars diagnóstico.....	85
Tabela 15 - Meta-regressão da RNM DW.....	86
Tabela 16 - Análise de sensibilidade da RNM DW .....	87
Tabela 17 - Análise de sensibilidade da RNM DCE .....	88
Tabela 18 - Análise de sensibilidade da RNM Tradicional .....	89



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>41</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	41
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	41
<b>3 MÉTODOS .....</b>	<b>42</b>
3.1 DELINEAMENTO .....	42
3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	42
<b>3.2.1 Estratégia de busca no Medline .....</b>	<b>43</b>
<b>3.2.2 Estratégia de busca no Embase.....</b>	<b>43</b>
<b>3.2.3 Estratégia de busca na Cochrane.....</b>	<b>44</b>
3.3 TRIAGEM E ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS .....	45
3.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	45
<b>3.4.1 Teste em avaliação e padrão de referência.....</b>	<b>46</b>
3.5 COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	47
3.6 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	48
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>50</b>
4.1 RESULTADOS OBTIDOS.....	50
<b>4.1.1 Identificação dos estudos e elegibilidade .....</b>	<b>50</b>
<b>4.1.2 Descrição dos estudos da RNM DW .....</b>	<b>51</b>
4.1.2.1 Avaliação da qualidade metodológica da RNM DW .....	55
4.1.2.2 Resumo do desempenho diagnóstico da RNM DW .....	55
<b>4.1.3 Descrição dos estudos da RNM DCE.....</b>	<b>61</b>
4.1.3.1 Avaliação da qualidade metodológica da RNM DCE.....	65
4.1.3.2 Resumo do desempenho diagnóstico da RNM DCE.....	65
<b>4.1.4 Descrição dos estudos da RNM tradicional.....</b>	<b>71</b>
4.1.4.1 Avaliação da qualidade metodológica da RNM tradicional .....	76
4.1.4.2 Resumo do desempenho diagnóstico da RNM Tradicional .....	76
<b>4.1.5 Resumo das medidas diagnósticas .....</b>	<b>84</b>
<b>4.1.6 Análise da Heterogeneidade .....</b>	<b>85</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>92</b>
5.1 RNM DW .....	95
5.2 RNM DCE.....	97
5.3 RNM TRADICIONAL .....	99
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>102</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>103</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>117</b>
<b>APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS ....</b>	<b>118</b>





## 1 INTRODUÇÃO

O Câncer Oral é atualmente considerado um problema de Saúde Pública<sup>†</sup> mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que globalmente, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média renda<sup>1</sup>.

Embora o câncer de boca represente um pouco mais de 2% da incidência global de câncer, a letalidade de 50% é preocupante<sup>2</sup>.

Por ter um início sutil e assintomático o câncer de boca acaba muitas vezes retardando o seu diagnóstico e, por conseguinte exige uma maior atenção do clínico, especialmente quando fatores de risco como tabaco, álcool e exposição solar estiverem presentes<sup>3</sup>. O carcinoma de células escamosas ou espinocelular representa mais de 90% de todos os tumores malignos que afetam a cavidade oral, e é frequentemente precedido por alterações da mucosa identificáveis ao exame clínico. Tais lesões apresentam-se como máculas ou placas, brancas ou vermelhas, denominadas leucoplasias e eritroplasias, respectivamente<sup>3,4</sup>.

O câncer de boca é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo<sup>5</sup>. O mesmo apresenta cerca de 650 mil novos casos por ano. Aproximadamente 40% dos tumores de cabeça e pescoço são carcinomas de células escamosas<sup>6</sup>.

A International Union Against Cancer (UICC) desenvolveu um sistema de estadiamento clínico para o câncer. Consiste em uma avaliação do tamanho do tumor (T), sua disseminação aos linfonodos regionais (N) e a presença ou não de metástase em outras áreas (M), sendo conhecido como sistema (TNM)<sup>8</sup>. Os vários valores encontrados

---

<sup>†</sup> Saúde Coletiva: É entendida como uma expressão que designa um campo de saber e de práticas referido a saúde. A Saúde Coletiva é um movimento que surgiu na década de 70 contestando os atuais paradigmas de saúde existentes na América Latina e buscando uma forma de superar a crise no campo da saúde. Ela surge devido à necessidade de construção de um campo teórico-conceitual em saúde frente ao esgotamento do modelo científico biologicista da Saúde Pública. Saúde pública: diz respeito ao diagnóstico e tratamento de doenças, e a tentativa de assegurar que o indivíduo tenha, dentro da comunidade, um padrão de vida que lhe assegure a manutenção da saúde. Assim, o conceito de saúde coletiva surgiu para designar os novos conteúdos e projeções da disciplina que resultou do movimento sanitário latino-americano e da corrente da reforma sanitária no Brasil<sup>7</sup>.

em cada item deste sistema determinam os estágios que variam de I a IV. Esta divisão dos casos em grupos, de acordo com estágios, ocorre porque as taxas de sobrevida são menores nos casos em que a doença se estende além do órgão de origem e maiores quando está localizada. O tratamento torna-se mais difícil, causando, nos casos de sobrevivência, desfiguração, disfunção e trauma psicológico pelo fato de que 60% dos pacientes chegam aos hospitais especializados já nos estágios III e IV<sup>8</sup>.

Nos Estados Unidos da América, o câncer da cavidade oral e da orofaringe está entre as dez primeiras causas de morte<sup>9</sup>. A incidência de Câncer Oral aumentou durante o século 20 nos Estados Unidos da América e Europa, especialmente em indivíduos com mais de 60 anos de idade<sup>10</sup>. No Canadá a incidência chega a 9,0 por 100 mil habitantes em algumas províncias<sup>11</sup>. Já no continente Europeu, a França chega a apresentar taxa de incidência até duas vezes maior do que os Estados Unidos da América, sendo esta de 12,4 por 100 mil habitantes na região de Bas-Rhin (Alsácia – França)<sup>11</sup>.

Nos países ocidentais, representa de 2% a 4% de todas as malignidades<sup>6</sup>. No continente Asiático, o Japão se destaca apresentando taxas de incidência baixas quando comparadas a outros países, de 1,6 novos casos por 100 mil habitantes<sup>11</sup>. Em contrapartida, outros países do continente asiático (como Índia e Cingapura) representam mais de 50% de todos os diagnósticos de câncer. Na Índia é o tipo de neoplasia maligna mais incidente nos homens e ocupa a terceira posição entre as mulheres<sup>12</sup>.

Algumas estimativas estabeleceram, para o Brasil, no ano de 2016, 11.140 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 4.350 em mulheres. Tais valores equivalem a uma taxa de 11,14 novos casos a cada 100 mil homens e 4,35 novos casos a cada 100 mil mulheres<sup>13</sup>.

Em nosso país a incidência do câncer de boca está entre as mais altas do mundo<sup>14</sup>, entre os cinco tipos de câncer mais comuns nos homens e entre os doze mais comuns nas mulheres<sup>13</sup>.

Por outro lado, o número de casos de câncer vem aumentando a cada ano<sup>15</sup>.

No Brasil não é diferente, assim, o câncer de boca também é considerado um importante problema de Saúde Pública, pois a maior parte dos casos desta patologia é diagnosticada já em fase avançada em pessoas de baixa renda e com pouco acesso aos serviços de saúde<sup>16</sup>.

A epidemiologia do câncer da boca é assunto bem documentado na literatura, e as diferenças regionais de incidência ao redor do mundo

parecem estar relacionadas aos dois principais fatores de risco: tabagismo e ingestão de bebidas alcoólicas<sup>17</sup>.

A alta taxa de mortalidade associada ao câncer de boca é multifatorial, e possivelmente associada ao atraso no diagnóstico. As lesões orais são facilmente acessíveis; por conseguinte, devem ser precocemente diagnosticadas para que resultem num tratamento eficaz. No entanto, os pacientes muitas vezes são diagnosticados com a doença em estágio avançado, assim, na maioria dos casos, o diagnóstico é tardio, pois o paciente não procura tratamento ou não têm fácil acesso a profissionais para diagnosticar a doença<sup>18</sup>.

Alguns autores sugerem ser alarmante o fato de que em 80% dos casos, o câncer de boca esteja relacionado a fatores ambientais, assim, na maioria das vezes poderia ser evitado<sup>19</sup>. Especula-se que 30% das mortes sejam causadas pelo tabagismo, 35% pelos hábitos alimentares e os 35% restantes a outros fatores, tais como<sup>19</sup>:

- a) vírus oncogênicos;
- b) agentes químicos cancerígenos ocupacionais;
- c) exposição a radiações ionizantes;
- d) carências nutricionais, e;
- e) uso de hormônios.

A frequência de tumores malignos primários de cabeça e pescoço é de 40% na boca, 25% na laringe, 15% na orofaringe e hipofaringe, 7% nas glândulas salivares e 13% em outras áreas<sup>20</sup>.

A prevenção do câncer bucal está intimamente relacionada ao diagnóstico precoce e à mudança de comportamento do indivíduo, como medidas de abandono do uso de tabaco e bebidas alcoólicas, principalmente<sup>16</sup>.

Portanto, no contexto do SUS e da Saúde Coletiva, é imprescindível que os serviços de saúde ofereçam atendimento a demanda espontânea de pacientes para a detecção de câncer bucal bem como manter os programas de educação continuada para a população, relacionada aos fatores de risco e estabelecer datas e momentos de mobilização da opinião pública<sup>21</sup>.

Os dentistas, portanto, desempenham um papel importante na detecção precoce de condições malignas e pré-malignas e devem examinar todos os pacientes em risco<sup>22, 23</sup>.

Atualmente, a primeira linha de pesquisa de anomalias da cavidade oral é efetuada por inspeção visual, que é subjetiva. A biópsia é a técnica mais aceita para detectar com segurança a natureza das lesões da mucosa oral, sendo considerada como padrão ouro para a detecção de câncer bucal<sup>24</sup>.

Existem lesões pré-cancerosas ou câncer bucal em que, ao estudar a sua aparência e história médica, podem representar um diagnóstico clínico de presunção, porém o exame histopatológico é geralmente necessário para um diagnóstico definitivo<sup>25</sup>. Nesta linha de raciocínio, a biópsia oral é um procedimento cirúrgico concebido para obtenção do tecido de um organismo vivo, para o estudo microscópico basicamente a fim de um diagnóstico<sup>25</sup>.

A forma básica e clássica para se diagnosticar lesões cancerizáveis e também o câncer de boca é através do exame histopatológico do material obtido por biópsia<sup>26</sup>. A análise de cortes histológicos ao microscópio é o meio mais confiável para se determinar a natureza dessas lesões da mucosa oral<sup>26</sup>.

Porém, a biópsia é um método invasivo que implica procedimento cirúrgico, com limitações técnicas para alguns profissionais e envolvimento psicológico do paciente<sup>24</sup>. Também há limitações nos casos de lesões extensas, nas quais é importante selecionar o local mais adequado à coleta, pois as características histológicas variam de acordo com a região biopsiada, o que pode acarretar erro diagnóstico<sup>24</sup>.

No entanto, tal técnica convencional tem algumas limitações, tais como: dificuldade para diferenciar lesões benignas e malignas; dificuldade em determinar a margem de lesões; pode ser subjetiva, especialmente durante as análises histopatológicas<sup>27</sup>; a biópsia dos tecidos bucais pode ser invasiva e dolorosa para os pacientes<sup>28</sup>. Em consonância, esse procedimento invasivo implica em cirurgia, o que deve considerar também as eventuais limitações técnicas de alguns profissionais, além de implicações psicológicas do procedimento para os pacientes<sup>24</sup>.

Embora a doença ocorra em uma topografia amplamente acessível ao exame clínico e onde, supostamente, as alterações iniciais neoplásicas seriam facilmente detectáveis, estudos acumulam evidências de que esse tipo de câncer ainda é diagnosticado muito tardiamente e, como consequência, observa-se comumente a necessidade de tratamento invasivo e mutilador<sup>29-32</sup>.

Considerando estes fatos, e a dificuldade de detecção precoce do câncer da cavidade oral, é importante buscar evidências e avaliar novos métodos diagnósticos que sejam rápidos, precisos e menos invasivos<sup>33</sup>. Portanto, técnicas que sejam precisas, e factíveis de utilização principalmente para a Saúde Coletiva, podem ser uma saída eficaz para o rápido e preciso diagnóstico do câncer bucal, e consequente prevenção de agravos a saúde.

Nesse contexto, a utilização de exames de imagem em neoplasias malignas de cabeça e pescoço aumentou sensivelmente, com o desenvolvimento de métodos modernos, também chamados métodos de última geração<sup>34</sup>.

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é a técnica que apresenta melhor qualidade de imagem para tecidos moles, sem utilização de radiação ionizante e sem riscos biológicos conhecidos<sup>35</sup>. Fornece informações sobre extensão da lesão, possível infiltração de grandes vasos e comprometimento de linfonodos, contribuindo para a determinação de tratamento e prognóstico<sup>36</sup>. Alguns autores destacam a crescente utilização de métodos diagnósticos por imagem como a RNM, em pacientes em tratamento do câncer de boca<sup>37-40</sup>.

A RNM desempenha um papel importante na avaliação dos carcinomas da cavidade oral, pois permite uma descrição mais detalhada de estruturas desta região. Determina com precisão a profundidade de invasão, envolvimento da medula óssea, e presença de disseminação perineural, fundamentais para o planejamento do tratamento. Técnicas de imagem avançadas como a RNM podem delinear melhor a extensão verdadeira do tumor, determinar metástases para os linfonodos, e dar maior previsibilidade quanto à resposta ao tratamento<sup>41</sup>.

Entre as modalidades de RNM, a Ressonância Nuclear Magnética Diffusion Weighted (RNM DW) possibilita a análise qualitativa da difusão das moléculas de água nos tecidos, mediante simples interpretação da intensidade do sinal da região objeto de estudo. É possível também a análise quantitativa por meio do cálculo do Coeficiente Aparente de Difusão (ADC), atribuindo-se valores absolutos em  $\text{mm}^2/\text{s}$  para a intensidade do sinal da região objeto de estudo<sup>42</sup>.

Já a Ressonância Nuclear Magnética Dynamic Contrast Enhanced (RNM DCE) se baseia no conceito de formação de novos vasos (angiogênese) associada a um fluxo sanguíneo e permeabilidade aumentados, condições essenciais para a disseminação metastática das neoplasias malignas<sup>43-45</sup>. A composição microvascular no interior do tumor é relevante fator prognóstico, e a RNM DCE, por meio da sequência de perfusão, é capaz de fornecer informações sobre esta característica de forma não invasiva. Comumente, as imagens são obtidas após infusão de gadolínio de baixo peso molecular. A distribuição do contraste nos meios intra e extravasculares irá depender de fatores como fluxo sanguíneo, permeabilidade vascular e capacidade de difusão no interstício<sup>46</sup>.

No caso da Ressonância Nuclear Magnética Tradicional (RNM Tradicional), a mesma produz imagens em três dimensões de forma não

invasiva, sem os riscos da radiação ionizante e com ótima resolução espacial e de contraste, permitindo uma avaliação tumoral bastante fidedigna, fazendo deste exame uma importante ferramenta para avaliação e manejo dos pacientes oncológicos<sup>47</sup>.

Exames de RNM realizados geralmente seis meses após a radioterapia podem contribuir na detecção de alterações locais, em complemento ao exame clínico. Persistência ou recorrência de assimetria dos tecidos e/ou aumento de volume são sinais suspeitos de persistência ou recorrência do tumor<sup>48</sup>.

Por outro lado, buscando oferecer evidências, para a utilização de novos métodos de diagnóstico primário e/ou complementar para o Câncer Oral, a Revisão Sistemática é um tipo de estudo planejado para responder a uma pergunta específica que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos primários (elaborados anteriormente por outros pesquisadores), e também para coletar e analisar os dados dos estudos incluídos na revisão<sup>49</sup>.

Utiliza um processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reprodutível, que localiza, avalia e sintetiza o conjunto de evidências dos estudos científicos para obter uma visão geral e mais precisa do método diagnóstico em avaliação. Esta técnica consegue englobar estudos de intervenção, observacionais, avaliativos, de acurácia diagnóstica, entre outros<sup>50</sup>.

Um dos objetivos das revisões sistemáticas de estudos de acurácia diagnóstica é disponibilizar uma pesquisa lesta para que se tenha acesso à validade, bem como a aplicabilidade e por fim as implicações dos resultados dos testes analisados<sup>51</sup>.

A representação da acurácia deve sempre que possível utilizar medidas estatísticas (chamadas de metanálise) com a finalidade de dar alternativas ao pesquisador na escolha de utilizar ou não o teste avaliado. A acurácia refere o quanto um teste consegue distinguir algo, como exemplo: pacientes com câncer e pacientes sem câncer, utilizando-se de geralmente uma comparação entre os resultados e um padrão de referência o qual será inserido na mesma amostra<sup>51</sup>.

Assim, buscando quantificar a magnitude dos estudos de acurácia como nos demais tipos de Revisão Sistemática, a metanálise representa a análise estatística que combina os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito<sup>52, 53</sup>. Dada a natureza dos estudos de testes diagnósticos, na qual não existe uma única estatística que represente adequadamente a concordância entre o teste diagnóstico e o padrão de referência, a escolha do método de

metanálise vai depender de como as medidas de desempenho são apresentadas entre os estudos<sup>52, 53</sup>.

A metanálise de estudos de teste diagnósticos fornece estimativas da medida da acurácia diagnóstica de um ou mais testes, a incerteza da média e a variabilidade dos estudos em torno dessa média. Ainda, permite descrever como a acurácia varia em função de diferentes valores de corte e outras características do estudo<sup>53</sup>. Ajuda a interpretar resultados conflitantes entre estudos, uma vez que permite identificar quais diferenças são reais, quais são explicadas pelo acaso e quais podem ser explicadas pelas características conhecidas dos estudos. A precisão da estimativa normalmente aumenta com a quantidade de dados, conferindo maior poder à metanálise para detectar diferenças reais na acurácia entre testes de estudos individuais e podendo gerar estimativas mais precisas de sensibilidade e especificidade esperadas<sup>54</sup>.

Analisando o tema proposto nessa pesquisa, uma metanálise comparou a acurácia da tomografia computadorizada e a ressonância magnética para o diagnóstico de metástase em linfonodo cervical associado ao câncer de cabeça e pescoço<sup>55</sup>, outra metanálise avaliou a acurácia da ressonância magnética especificamente no diagnóstico de envolvimento mandibular nos cânceres de cabeça e pescoço, no entanto, ambas não avaliaram a acurácia da RNM do diagnóstico específico de neoplasias orais<sup>56</sup>.

Mediante o exposto e considerando a inexistência de Revisões Sistemáticas e metanálises que previamente avaliaram a acurácia da RNM no diagnóstico específico de Câncer Bucal, o desenvolvimento dessa pesquisa visa oferecer evidências sobre a temática. A RNM foi o exame escolhido por ser de fácil realização, fornecer as mais nítidas imagens do interior do corpo humano (podendo identificar lesões em tecidos moles, duros e até mesmo a visualização do sangue dentro dos vasos sanguíneos, possibilitando ainda obter reconstruções em 3D do órgão ou parte do corpo desejado), e por não se tratar de um exame invasivo, se diferencia amplamente do atual padrão ouro para o diagnóstico de Câncer Bucal, a biópsia<sup>36</sup>.

Considerando, o impacto do Câncer Oral sobre a morbidade, mortalidade e qualidade de vida dos usuários dos serviços de saúde no contexto da Saúde Coletiva e, portanto, a importância do diagnóstico precoce para um melhor prognóstico; considerando, ainda, que métodos como a RNM estão disponíveis no SUS, são métodos não invasivos, de simples execução e tem sido descritos como eficazes no diagnóstico do Câncer Oral e precisos na delimitação das lesões, avaliar a sua acurácia frente ao diagnóstico do Câncer Oral por meio de Revisão Sistemática e

metanálise, poderá contribuir com evidências de sua validade diagnóstica, constituindo-se, conseqüentemente, em subsídio para proposta de inclusão de sua utilização na prática clínica complementar do SUS, com impacto direto sobre seus usuários no que tange à saúde oral.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a acurácia da RNM no diagnóstico de Câncer Bucal por meio de uma Revisão Sistemática e metanálise.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Os objetivos específicos estudados neste trabalho foram:

- a) Oferecer uma Revisão Sistemática com enfoque em estudos de acurácia diagnóstica;
- b) Verificar os cofatores associados à heterogeneidade dos resultados, se existente;
- c) Caracterizar a sensibilidade, especificidade, e medidas de acurácia diagnóstica associadas.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 DELINEAMENTO

Revisão Sistemática de estudos de acurácia diagnóstica.

#### 3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi realizada fazendo-se uma pesquisa exaustiva nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via Pubmed, Cancer Literature (Cancerlit), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Excerpta Medical Database (Embase), SciVerse Scopus (Scopus), Registro Central Cochrane de Estudos Controlados (Cochrane), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS), Biological Abstracts (BIOSIS), Web of Science e Literatura Cinza (que inclui o Google Acadêmico, trabalhos publicados em congressos, relatórios técnicos governamentais, e outros materiais não controlados por editoras científicas), por publicações relevantes realizadas desde 1986 até maio de 2016.

Os bancos de dados foram pesquisados utilizando os descritores apresentados no Medical Subject Headings (MeSH), no dicionário Emtree disponibilizado pela Embase, e incluíram “Oral Cancer” e sinônimos, que foram associados ao teste diagnóstico em avaliação denominado “Magnetic Resonance” (e sinônimos).

O símbolo “\*” também foi usado permitindo recuperar todas as variações com sufixos das palavras de origem. Os termos acima foram combinados usando os conectivos lógicos “AND”, “OR” e “NOT”.

A pesquisa se limitou a estudos em humanos, mas não houve restrição de idioma. As listas de referências de todos os estudos primários recuperados foram verificadas. Além disso, foi realizado contato com os autores dos artigos que publicaram estudos com informações incompletas.

A estratégia de busca realizada no Pubmed, Embase e Cochrane encontra-se apresentada a seguir, as demais bases de dados que também foram utilizadas seguiram a mesma organização lógica de termos especificada a seguir, com pequenas adaptações de sintaxe.

### 3.2.1 Estratégia de busca no Medline

A estratégia de pesquisa do Medline ilustrada na Figura 1 foi realizada via PubMed pelo site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Figura 1 - Estratégia de busca no Medline

<b>Estratégia</b>
1. sensitiv* OR especifici* OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR(predictive AND value*) OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR accuracy* OR "False Negative*" OR "False Positive**"
2. "Mouth Neoplasms"[Mesh] OR "Mouth Neoplasm" 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 "Mouth Cancer" OR "Cancer, Mouth" OR "Cancers, Mouth" OR "Oral Cancer" OR "Cancer, Oral" OR "Cancers, Oral" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "Buccal Cancer")
3. "Magnetic Resonance Imaging" [Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "Imaging, Magnetic Resonance" OR "NMR Imaging" OR "Imaging, NMR" OR Zeugmatography OR "Tomography, MR" OR "Tomography, NMR" OR "MR Tomography" OR "NMR Tomography" "Tomography, Proton Spin" OR "Proton Spin Tomography" OR "Magnetization Transfer Contrast Imaging" OR "MRI Scans" OR "MRI Scan" OR "Scan, MRI" OR "Scans, MRI" OR fMRI OR "MRI, Functional" OR "Functional MRI" OR "Functional MRIs" OR "MRIs, Functional" OR "Functional Magnetic Resonance Imaging" OR "Magnetic Resonance Imaging, Functional" OR "Imaging, Chemical Shift" OR "Chemical Shift Imagings" OR "Imagings, Chemical Shift" OR "Shift Imaging, Chemical" OR "Shift Imagings, Chemical" OR "Chemical Shift Imaging"
4. #1 AND #2 AND #3

Fonte: Do Autor

### 3.2.2 Estratégia de busca no Embase

A estratégia de pesquisa no Embase ilustrada na Figura 2 foi realizada pelo site <http://www.embase.com>.

Figura 2 - Estratégia de busca no Embase

<b>Estratégia</b>
1. sensitiv\$ OR especifici\$ OR sensitivity OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' OR (predictive AND value\$) OR 'predictive value'/exp OR 'predictive value' OR accuracy\$ OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic accuracy' OR 'false negative\$' OR 'false positive\$'
2. 'mouth tumor'/exp OR 'mouth neoplasm' 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 'mouth cancer' OR 'cancer, mouth' OR 'cancers, mouth' OR 'oral cancer' OR 'cancer, oral' OR 'cancers, oral' OR 'oral cancers' OR 'cancer of the mouth' OR 'buccal cancer' OR 'buccal mucosa tumor' OR 'buccal mucosa tumour' OR 'intraoral tumor' OR 'intraoral tumour' OR 'mouth cavity tumor' OR 'mouth cavity tumour' OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth tumour' OR 'oral cavity tumor' OR 'oral cavity tumour' OR 'oral mucosa tumor' OR 'oral mucosa tumour' OR 'oral tumor' OR 'oral tumour' OR 'tumor, mouth' OR 'tumour, mouth'
3. 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'magnetic resonance imaging' OR 'imaging, magnetic resonance' OR 'nmr imaging' OR 'imaging, nmr' OR zeugmatography OR

'tomography, mr' OR 'tomography, nmr' OR 'mr tomography' OR 'nmr tomography' AND 'tomography, proton spin' OR 'proton spin tomography' OR 'magnetization transfer contrast imaging' OR 'mri scans' OR 'mri scan' OR 'scan, mri' OR 'scans, mri' OR 'fmri OR 'mri, functional' OR 'functional mri' OR 'functional mris' OR 'mris, functional' OR 'functional magnetic resonance imaging' OR 'magnetic resonance imaging, functional' OR 'imaging, chemical shift' OR 'chemical shift imagings' OR 'imagings, chemical shift' OR 'shift imaging, chemical' OR 'shift imagings, chemical' OR 'chemical shift imaging' OR 'imaging, magnetization transfer' OR 'magnetic resonance imaging, cine' OR 'magnetization transfer imaging' OR 'mr imaging' OR mri

4. #1 AND #2 AND #3

Fonte: Do Autor.

### 3.2.3 Estratégia de busca na Cochrane

Na Cochrane Library encontram-se somente revisões sistemáticas, sendo possível visualizar as revisões sistemáticas de acurácia diagnóstica. A estratégia de pesquisa na Cochrane Library ilustrada na Figura 3 foi realizada pelo site <http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php>.

Figura 3 - Estratégia de busca na Cochrane

**Estratégia**

1. sensitiv\* OR especifici\* OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR(predictive AND value\*) OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR accuracy\* OR "False Negative\*" OR "False Positive\*\*"
2. "Mouth Neoplasms"[Mesh] OR "Mouth Neoplasm" 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 "Mouth Cancer" OR "Cancer, Mouth" OR "Cancers, Mouth" OR "Oral Cancer" OR "Cancer, Oral" OR "Cancers, Oral" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "Buccal Cancer")
3. "Magnetic Resonance Imaging" [Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "Imaging, Magnetic Resonance" OR "NMR Imaging" OR "Imaging, NMR" OR Zeugmatography OR "Tomography, MR" OR "Tomography, NMR" OR "MR Tomography" OR "NMR Tomography" "Tomography, Proton Spin" OR "Proton Spin Tomography" OR "Magnetization Transfer Contrast Imaging" OR "MRI Scans" OR "MRI Scan" OR "Scan, MRI" OR "Scans, MRI" OR fMRI OR "MRI, Functional" OR "Functional MRI" OR "Functional MRIs" OR "MRIs, Functional" OR "Functional Magnetic Resonance Imaging" OR "Magnetic Resonance Imaging, Functional" OR "Imaging, Chemical Shift" OR "Chemical Shift Imagings" OR "Imagings, Chemical Shift" OR "Shift Imaging, Chemical" OR "Shift Imagings, Chemical" OR "Chemical Shift Imaging"

4. #1 AND #2 AND #3

Fonte: Do Autor.

### 3.3 TRIAGEM E ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

A pesquisa inicial dos resumos e títulos identificados a partir da estratégia de pesquisa nas bases de dados supracitadas foi realizada por dois pesquisadores de forma independente, assim, a avaliação dos artigos em inglês foi realizada por dois revisores, e dos artigos publicados em outros idiomas foi feita de forma independente por outro revisor sendo a tradução realizada quando necessário. As discordâncias quanto à inclusão ou exclusão de cada estudo foram inicialmente resolvidas por consenso, e, quando isso não foi possível, as divergências foram resolvidas de forma arbitrária por um quarto revisor.

As estatísticas de concordância entre os revisores foram computadas em ambos os artigos pelo Coeficiente de Concordância Kappa ( $\kappa$ )<sup>57, 58</sup>. Utilizamos as categorias propostas por Altman em 1991 (Ruim  $< 0,2$ ; Razoável  $\geq 0,2$  e  $< 0,4$ ; Moderada  $\geq 0,4$  e  $< 0,6$ ; Boa  $\geq 0,6$  e  $< 0,8$ ; Muito boa  $\geq 0,8$ )<sup>58</sup>.

### 3.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram incluídos estudos primários de acurácia diagnóstica utilizados no diagnóstico de Câncer Bucal (condição alvo) por meio de imagem por RNM (teste em avaliação).

Foram aceitos estudos que relataram o Câncer Bucal em pacientes adultos, sendo considerados como Câncer Bucal: cânceres de lábio e de cavidade oral (mucosa bucal, gengivas, palato duro, língua, glândulas salivares e assoalho da boca).

O código usado para os cânceres de lábio foi o C00 da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 10)<sup>59</sup>. O termo “Câncer Oral” pode ser encontrado na literatura e refere-se a todos os tipos de cânceres localizados na cavidade oral, inclusive a orofaringe, apresentando como sítios anatômicos a base da língua (C01), outras partes e partes não especificadas da língua (C02), gengiva (C03), assoalho da boca (C04), palato (C05), outras partes e partes não especificadas da boca (C06), glândulas parótidas (C07), glândulas salivares maiores e não especificadas (C08), amígdala (C09) e orofaringe (C10) (INC, 2004). Os sítios anatômicos da faringe são nasofaringe (C11), seio piriforme (C12) e hipofaringe (C13); além disso, incluiu-se no presente estudo o código (C14), no qual se enquadram os cânceres cujo sítio anatômico não foi identificado (outras localizações mal definidas do lábio, cavidade oral ou faringe)<sup>59</sup>.

### 3.4.1 Teste em avaliação e padrão de referência

O teste diagnóstico em avaliação consistiu do resultado fornecido pela RNM (positivo ou negativo).

A RNM é a propriedade física exibida por núcleos de determinados elementos que, quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas de rádio em determinada frequência (Frequência de Larmor), emitem rádio sinal, o qual pode ser captado por uma antena e transformado em imagem<sup>60</sup>. A imagem por ressonância magnética é o método de diagnóstico por imagem não invasivo mais sensível para avaliar tecidos moles. Apresenta grande potencial diagnóstico, poucos efeitos deletérios e muitos benefícios a serem obtidos com o seu uso. Além disso, a RNM fornece informações anatômicas acuradas, imagens em qualquer plano do corpo, bom contraste e resolução espacial, e por si só pode sugerir um diagnóstico definitivo<sup>60</sup>. Porém, não permite um diagnóstico histológico específico e deve ser interpretada em contexto com outros achados clínicos e patológicos<sup>60</sup>.

A RNM oferece melhores resultados para avaliação de lesões pequenas (estadiamento T1 e T2, ou seja, até 4 cm) e iniciais<sup>35</sup>.

Nas imagens de RNM, em T1 os carcinomas espinocelulares têm intensidade de sinal semelhante ao assoalho bucal e músculos da língua e menor sinal que a gordura; em T2 há um aumento de sinal em relação aos músculos, e com uso de contraste (gadolínio) em T1 há aumento maior do sinal de RNM na região do tumor. A invasão perineural é observada na RNM através do aumento de volume de um nervo na região próxima ao tumor primário. Um protocolo mínimo para avaliação de carcinoma espinocelular de boca, por meio de RNM, inclui sequência T1 com contraste e T2<sup>61</sup>.

Na RNM é importante analisar as características morfológicas detalhadas da lesão, assim como a sua impregnação pelo contraste paramagnético. Após a injeção endovenosa do contraste, a grande maioria dos carcinomas apresenta impregnação relacionada à vascularização e à permeabilidade vascular aumentada, fatores que estão presentes nos tumores malignos e que propiciam o seu crescimento. Além da impregnação pelo contraste paramagnético, os sinais mais importantes de lesão tumoral maligna são a impregnação precoce, no primeiro e terceiro minuto após a injeção endovenosa do gadolínio, a impregnação focal, e a impregnação periférica da lesão tumoral. Apesar dessas características específicas de impregnação do contraste em tumores malignos, é necessária uma análise cuidadosa em lesões que

apresentem outras formas de impregnação, já que apenas lesões não contrastadas podem ser consideradas benignas<sup>62</sup>.

Mediante características supracitadas, foram analisados estudos que consideraram pacientes com Câncer Bucal, e que tenham sido avaliados pelo padrão ouro (Biópsia). Estudos que incluíram pacientes com diagnóstico histopatológico de Câncer Bucal, sem tratamento prévio, também foram considerados para este estudo. Foram aceitos também estudos onde a intensidade do campo magnético Tesla (T) utilizada na RNM estivesse entre 0,5T e 3T, pois essa é a faixa de valores mais efetiva para a identificação de tumores malignos. Ainda para esta Revisão Sistemática, foram excluídos os estudos onde não foi possível construir a tabela de contingência 2 x 2.

Por outro lado, foram excluídos estudos nos quais os pacientes tivessem contraindicações para RNM, incluindo: presença de marca-passos, cliques de aneurisma, fragmentos metálicos nos olhos, implantes cocleares, implantes oculares, bombas internas de infusão de drogas, alguns tipos de próteses de valvas cardíacas, projéteis de arma de fogo contendo aço, estimuladores de crescimento ósseo e neuroestimuladores<sup>63</sup>.

Foram excluídos também estudos realizados em pacientes com contraindicações para o uso do contraste à base de gadolínio: insuficiência renal, anemia hemolítica, anemia falciforme, gravidez, lactantes, distúrbios respiratórios, asma e história pregressa de alergia à substância do meio de contraste, pelo fato destes não poderem ser submetidos ao exame em avaliação<sup>63-65</sup>.

### 3.5 COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Foram extraídos os dados dos estudos incluídos e, para cada pesquisa, foram coletadas informações do ano de publicação, país e continente (de realização da pesquisa), tipo de Câncer Bucal, delineamento do estudo, e dados demográficos como idade e sexo, além do número de indivíduos com Câncer Bucal e quantidade de acertos da RNM (APÊNDICE A).

Além das informações previamente citadas, verificou-se se o padrão ouro (Biópsia) foi utilizado como exame confirmatório.

Dois revisores abstraíram de forma independente os dados acima citados. A extração de dados dos artigos publicados em outros idiomas (diferente do inglês) foi feita de forma independente por outro revisor sendo a tradução realizada quando necessário. As discordâncias quanto à

extração de dados foram inicialmente resolvidas por consenso, e, quando isso não foi possível, as divergências foram resolvidas de forma arbitrária por outro revisor.

Cada avaliador calculou a probabilidade pré-teste (prevalência) de Câncer Bucal, sensibilidade e especificidade, dos estudos primários considerando o diagnóstico pela RNM aplicada ao Câncer Bucal. Conforme anteriormente detalhado, os estudos que não apresentaram os dados necessários para a construção da tabela de contingência 2 x 2 foram excluídos<sup>53</sup>.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada de acordo com os critérios da ferramenta denominada Avaliação da Qualidade de Estudos de Acurácia Diagnóstica - 2 (do inglês, Quality Assessment of Diagnostic Accuracy 2 - QUADAS-2)<sup>66, 67</sup>, que foi projetada para avaliar estudos baseando-se em 4 domínios chave (seleção de pacientes; teste avaliado; padrão referência; fluxo e tempo).

Cada domínio é avaliado em termos de risco de viés e os três primeiros também são avaliados em termos de preocupações em relação à aplicabilidade do estudo<sup>66, 67</sup>.

### 3.6 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

A tabela de contingência 2 x 2 foi construída em cada estudo selecionado, para os quais todos os resultados do padrão ouro e da RNM foram classificados em positivo ou negativo. Foi calculada a sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança e a Odds Ratio Diagnóstica (DOR) como medida de acurácia diagnóstica. Valor de DOR resultando em 1 revela um teste sem poder discriminatório, por outro lado, quanto maior o valor da DOR, maior será o grau de relevância para o teste diagnóstico<sup>57</sup>.

Nos estudos em que somente uma das células da tabela de contingência 2 x 2 apresentou o valor 0 (zero) foi adicionado o valor 0,5 em todas as células a fim de viabilizar os cálculos, no entanto, naqueles em que o valor 0 (zero) ocorreu em mais de duas células, foi realizada a exclusão do estudo na metanálise.

Visando produzir uma estimativa combinada da DOR e cálculos associados, foi desenvolvida a metanálise no software Meta-Disc® versão 1.4 (desenvolvido na Unidade de Bioestatística Clínica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Espanha)<sup>68</sup>.

A análise bivariada foi utilizada para calcular estimativas combinadas de sensibilidade, especificidade e razões de verossimilhança, juntamente com Intervalos de Confiança (IC) de 95%



para estimar os valores sumarizados apresentados na metanálise<sup>51, 53, 69</sup>. As medidas foram sumarizadas pelo modelo de efeito aleatório de DerSimonian e Laird (que leva em conta a presença de heterogeneidade nos estudos, inerente a esse tipo de Revisão Sistemática)<sup>70</sup>.

A heterogeneidade foi quantificada pelo  $X^2$  e pelo Q de Cochran, a inconsistência pelo  $I^2$ , e o  $\tau^2$  foi utilizado para estimar a variação entre os estudos<sup>51, 71</sup>.

Devido a heterogeneidade apresentada, análises de sensibilidade foram realizadas para identificar os cofatores associados (como continente e localização primária do tumor). Potenciais cofatores associados à heterogeneidade (Idade do paciente, prevalência do Câncer Bucal, tamanho da amostra, e intensidade do Tesla) também foram investigados pela meta-regressão<sup>72</sup>. Na meta-regressão se um cofator for significativamente associado à variação da acurácia diagnóstica, então seu coeficiente também terá um valor de p significativo e a razão da DOR (RDOR) atribuirá a magnitude da associação<sup>68</sup>.

Buscando também investigar a heterogeneidade foi realizada a análise de limiar diagnóstico por meio da correlação (Spearman) do logit da sensibilidade e do logit de 1- especificidade<sup>68</sup>. Quando existe um efeito limiar há uma correlação negativa entre a sensibilidade e especificidade dos estudos em análise, ou uma correlação positiva entre a sensibilidades e 1-especificidade. Assim, uma correlação positiva forte entre a sensibilidade e 1-especificidade sugere efeito limiar<sup>68</sup>.

Como ocorreu heterogeneidade foi elaborada a Curva Sumarizada da Característica Operativa do Receptor (do inglês – Summary Receiver Operating Characteristic – SROC), curva essa apropriada pelos valores globais de especificidade e sensibilidade serem superestimados, recomendando-se nesse caso, além da análise dos pontos do painel ROC, analisar a curva SROC<sup>73, 74</sup>. Nesse tipo de curva, o eixo das ordenadas mostra a sensibilidade e o das abscissas a especificidade. O teste ideal é aquele com 100% de sensibilidade e 100% de especificidade e aparece plotado no canto superior esquerdo do gráfico. A linha diagonal reta que corta o gráfico da esquerda para a direita, de baixo para cima, representa a nulidade do teste. Quando se comparam diferentes testes para uma mesma condição, basta observar a curva SROC e tem-se uma representação visual nítida de qual teste é mais sensível e qual é mais específico para a condição<sup>75</sup>.

É sabido que as RNM apresentam diferentes limiares entre si, sendo assim, visando facilitar a compreensão deste trabalho, as análises foram divididas por tipo de RNM (RNM DW; RNM DCE e RNM Tradicional).

## 4 RESULTADOS

A seguir são apresentados os resultados obtidos nesta pesquisa, a identificação dos estudos e elegibilidade, a avaliação da qualidade metodológica das RNM e o resumo do desempenho diagnóstico das RNM.

O presente estudo encontra-se devidamente registrado no Prospero sob o número CRD42016043868.

### 4.1 RESULTADOS OBTIDOS

Foram incluídos neste estudo 24 estudos primários que totalizaram 1.404 lesões de Câncer Bucal, os quais versam sobre a utilização da RNM como opção de exame para o diagnóstico do Câncer Bucal<sup>76-99</sup>.

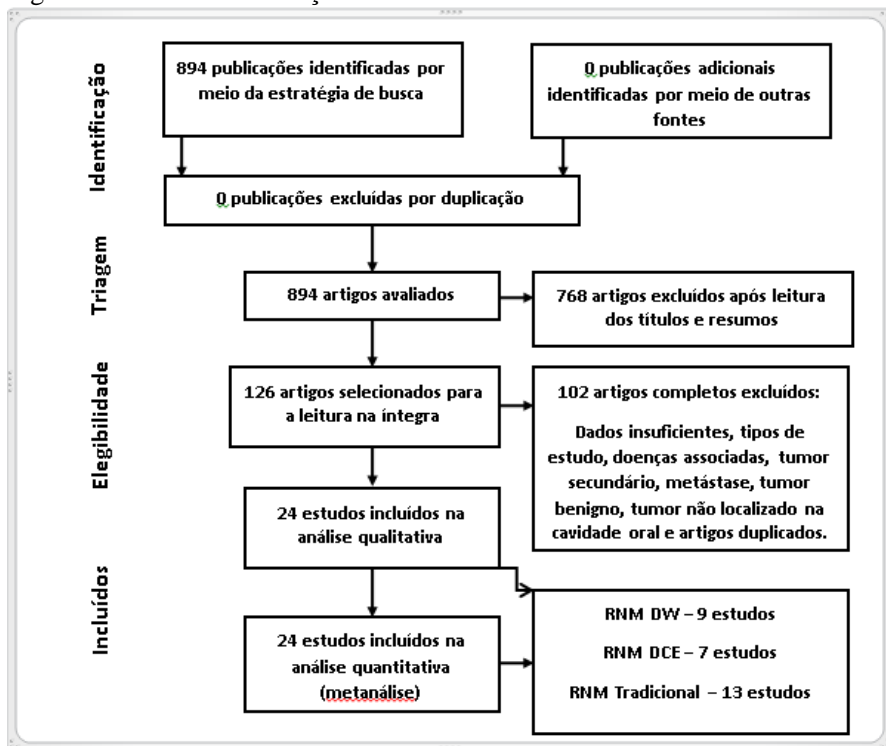
#### 4.1.1 Identificação dos estudos e elegibilidade

A seleção dos estudos é apresentada na Figura 4. Inicialmente 894 resumos foram encontrados na estratégia de busca nas bases de dados apresentadas anteriormente. Após a primeira avaliação que envolveu títulos e resumos, 126 artigos foram lidos na íntegra e desses, 24 foram selecionados e incluídos na metanálise.

Nove estudos utilizaram RNM do tipo DW<sup>77, 78, 81, 82, 86, 89, 94, 95, 97</sup>, 7 a RNM DCE<sup>76, 77, 84, 87, 88, 94, 98</sup>, e 13 utilizaram a RNM tradicional<sup>78-80, 83, 85, 87, 90-93, 96, 97, 99</sup>.

Cabe aqui salientar que alguns estudos selecionados utilizaram mais de um tipo de RNM em sua pesquisa<sup>77, 78, 87, 94, 97</sup>.

Figura 4 - Processo de seleção dos estudos



Fonte: Do Autor.

#### 4.1.2 Descrição dos estudos da RNM DW

A descrição detalhada dos estudos, padrões e testes utilizados pela RNM DW encontra-se apresentada na Tabela 1.

Ai et al.<sup>77</sup> em seu estudo realizado na China (hospital), entre os anos de 2005 e 2007, avaliaram 33 pacientes (23 homens e 10 mulheres com média de idade de  $35 \pm 9,1$  anos) todos os 33 casos foram câncer de boca (em língua). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi RNM DW e RNM DCE, os tipos de cânceres encontrados foram carcinoma de células escamosas, carcinoma mucoepidermóide e carcinoma adenóide cístico, com a prevalência de 71,7%<sup>77</sup>.

Alibek et al.<sup>78</sup> em seu estudo realizado na Alemanha, entre os anos de 2002 e 2004, avaliaram 112 pacientes (55 homens e 57 mulheres com média de idade de  $54 \pm 1,41$  anos) desses 13 casos foram

câncer de boca (em glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e os exames utilizados para confirmação do diagnóstico foram RNM DW e da RNM Tradicional, o tipo de câncer encontrado foi carcinoma, com a prevalência de 11,6%<sup>78</sup>.

Eida et al.<sup>81</sup> em seu estudo realizado no Japão, avaliaram 31 pacientes (13 homens e 18 mulheres com média de idade de  $63\pm 3,5$  anos) desses 9 casos foram câncer de boca (em glândulas salivares). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM DW, os tipos de cânceres encontrados foram carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma e carcinoma adenoide cístico, com a prevalência de 29,0%<sup>81</sup>.

Inci et al.<sup>82</sup> em seu estudo realizado na Turquia, avaliaram 25 pacientes (13 homens e 9 mulheres com média de idade de  $44\pm 2,8$  anos) desses 8 casos foram câncer de boca (em glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM DW, os tipos de cânceres encontrados foram carcinoma mucoepidermoide e carcinoma adenoide cístico, com a prevalência de 32,0%<sup>82</sup>.

Kato et al.<sup>86</sup> em seu estudo realizado no Japão (hospital), entre os anos de 2013 e 2014, avaliaram 31 pacientes (17 homens e 14 mulheres com média de idade de  $63\pm 2,1$  anos) desses, 9 casos foram câncer de boca (em glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, o tipo de câncer encontrado foi carcinoma, resultando numa prevalência de 29,0%<sup>86</sup>.

Motoori et al.<sup>89</sup> em seu estudo realizado no Japão, entre os anos de 2000 e 2004, avaliaram 33 pacientes (26 homens e 7 mulheres com média de idade de  $60,8\pm 13,4$  anos) desses 5 casos foram câncer de boca (em glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM DW, o tipo de câncer encontrado foi carcinoma, com a prevalência de 15,1%<sup>89</sup>.

Sumi et al.<sup>95</sup> em seu estudo realizado no Japão (hospital), entre os anos de 2009 e 2011, avaliaram 31 pacientes (16 homens e 15 mulheres com média de idade de  $61\pm 0,7$  anos) desses, 11 casos foram câncer de boca (em glândulas salivares). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM DW, com a prevalência de 35,4%<sup>95</sup>.

Sumi et al.<sup>94</sup> em seu estudo realizado também no Japão (hospital), avaliaram 36 pacientes, desses, 14 casos foram câncer de boca. O diagnóstico foi feito através de biópsia e os exames utilizados para confirmação do diagnóstico foram RNM DW e RNM DCE, os tipos de

cânceres encontrados foram linfoma e carcinoma de células escamosas, com a prevalência de 38,8%<sup>94</sup>.

Turner et al.<sup>97</sup> em seu estudo realizado na França, avaliaram 29 pacientes (17 homens e 12 mulheres com média de idade de 47±3,5 anos) desses 7 casos foram câncer de boca (em glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM DW e RNM Tradicional, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma muco epidermóide e adenocarcinoma, com a prevalência de 24,1%<sup>97</sup>.

Dentre os 9 estudos que realizaram a RNM DW, 7 (77,7%) foram realizados na Ásia<sup>77, 81, 82, 86, 89, 94, 95</sup>, e 2 (22,2%) na Europa<sup>78, 97</sup>. A média de idade das pessoas incluídas nos estudos variou de 35 a 63 anos, sendo apresentada em 8 estudos<sup>77, 78, 81, 82, 86, 89, 95, 97</sup>. Em todas as pesquisas os pacientes eram portadores de Câncer Bucal, e foi utilizado o padrão ouro (biópsia) para o diagnóstico. Em 7 estudos os exames foram feitos utilizando 1,5T em sua calibração<sup>77, 78, 81, 82, 89, 94, 95</sup>. Em 1 estudo os exames foram feitos utilizando 3,0T em sua calibração<sup>86</sup>. Seis estudos apresentaram câncer em glândulas salivares<sup>78, 81, 82, 86, 89, 95</sup> e 1 estudo apresentou câncer em língua<sup>77</sup>.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na RNM DW

Autor/ano	País	Continentes	Casos Câncer	Número de Lesões	Não Doentes	Local do Tumor	Tipos de Tumores	Tesla	Delineamento	Local dos Exames	Gênero	Média de Idade	Número total de indivíduos	Prevalência
Ai et al. 2013 <sup>77</sup>	China	Ásia	33	46	13	Língua	Carcinomas	1,5T	Retrospectivo	Hospital	23 (Masc) 10 (Fem)	35	33	71,7%
Alibek et al. 2007 <sup>78</sup>	Alemanha	Europa	13	112	99	Glândula Parótida	Carcinomas	1.5T	Retrospectivo	Não Informado	55 (Masc) 57 (Fem)	54	112	11,6%
Eida et al. 2007 <sup>81</sup>	Japão	Ásia	9	31	22	Glândulas Salivares	Carcinomas e Adenocarcinoma	1.5T	Retrospectivo	Não Informado	13 (Masc) 18 (Fem)	63	31	29,0%
Inci et al. 2010 <sup>82</sup>	Turquia	Ásia	8	25	17	Glândula Parótida	Carcinomas	1,5T	Retrospectivo	Não Informado	13 (Masc) 9 (Fem)	44	22	32,0%
Kato et al. 2015 <sup>86</sup>	Japão	Ásia	9	31	22	Glândula Parótida	Carcinoma	3T	Retrospectivo	Hospital	17 (Masc) 14 (Fem)	63	31	29,0%
Motoori et al. 2005 <sup>89</sup>	Japão	Ásia	5	33	28	Glândula Parótida	Carcinomas	1.5T	Retrospectivo	Não Informado	26 (Masc) 7 (Fem)	60	33	15,1%
Sumi et al. 2012 <sup>95</sup>	Japão	Ásia	11	31	20	Glândulas Salivares	Não Informado	1,5T	Retrospectivo	Hospital	16 (Masc) 15 (Fem)	61	31	35,4%
Sumi et al. 2014 <sup>94</sup>	Japão	Ásia	14	36	22	Não Informado	Linfoma e Carcinoma	1,5T	Retrospectivo	Hospital	Não Informado	Não Informado	Não Informado	38,8%
Turner et al. 2008 <sup>97</sup>	França	Europa	7	29	22	Glândula Parótida	Carcinoma e Adenocarcinoma	Não Informado	Retrospectivo	Não Informado	17 (Masc) 12 (Fem)	47	29	24,1%
<b>TOTAL</b>	-	-	<b>109</b>	<b>374</b>	<b>265</b>	-	-	-	-	-	-	<b>MÉDIA 53,37</b>	<b>MÉDIA 40,25</b>	<b>MÉDIA 31,85%</b>

Fonte: Do Autor.

#### 4.1.2.1 Avaliação da qualidade metodológica da RNM DW

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos, realizada de acordo com o QUADAS 2<sup>66, 67</sup> encontra-se ilustrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultado da avaliação de cada estudo de acordo com o QUADAS-2 da RNM DW

Estudo	Risco De Viés				Aplicabilidade		
	Seleção dos Pacientes	Teste em Avaliação	Padrão de Referência	Fluxo e Tempo	Seleção dos Pacientes	Teste em Avaliação	Padrão de Referência
Ai, 2013 <sup>77</sup>							
Alibek, 2007 <sup>78</sup>							
Eida, 2007 <sup>81</sup>							
Inci, 2010 <sup>82</sup>							
Kato, 2015 <sup>86</sup>							
Motoori, 2005 <sup>89</sup>							
Sumi, 2012 <sup>95</sup>							
Sumi, 2014 <sup>94</sup>							
Turner, 2008 <sup>97</sup>							

Baixo Risco     
 Alto Risco     
 Risco Incerto

Fonte: Do Autor.

#### 4.1.2.2 Resumo do desempenho diagnóstico da RNM DW

Para a RNM DW a taxa global de acertos para verdadeiros positivos (sensibilidade) foi de 76,4% (IC 95%: 67,3% - 83,9%) e para o total de acertos dos verdadeiramente negativos (especificidade), a taxa global foi de 91,3% (IC 95%: 87,3% - 94,4%), conforme demonstram as Figuras 5 e 6.

A Tabela 3 retrata as informações contidas em todos os estudos incluídos na metanálise da RNM DW, sendo estes, todos os Verdadeiros Positivos (VP), Falsos Positivos (FP), Falsos Negativos (FN) e Verdadeiros Negativos (VN), sensibilidade e especificidade.

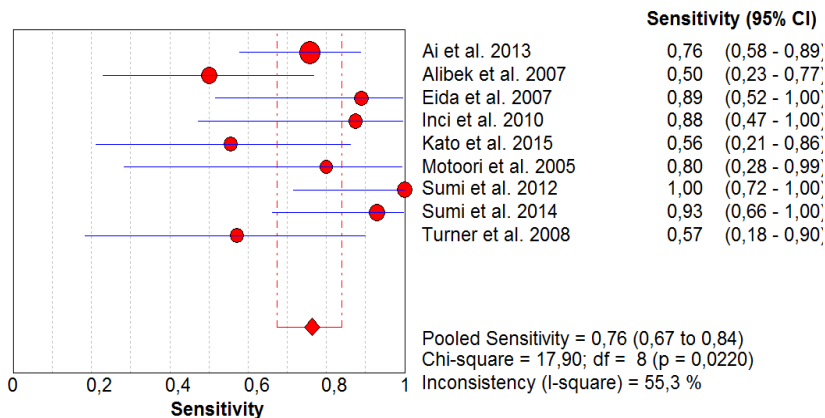
Tabela 3 - Tabela de contingência agrupada da RNM DW

Estudo ano	RNM DW					
	Biópsia Positivo		Biópsia Negativo		Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
	VP	FN	FP	VN		
Ai et al. 2013 <sup>77</sup>	25	8	2	11	75,8 (57,7-88,9)	84,6 (54,6-98,1)
Alibek et al. 2007 <sup>78</sup>	7	7	9	90	50,0 (23,0-77,0)	90,9 (83,4-95,8)
Eida et al. 2007 <sup>81</sup>	8	1	0	22	88,9 (51,8-99,9)	100,0 (84,6-100,0)
Inci et al. 2010 <sup>82</sup>	7	1	7	10	87,5 (47,3-99,9)	58,8 (32,9-81,6)
Kato et al. 2015 <sup>86</sup>	5	4	1	21	55,6 (21,2-86,3)	95,5 (77,2-99,9)
Motoori et al. 2005 <sup>89</sup>	4	1	1	27	80,0 (28,4-99,5)	96,4 (81,7-99,9)
Sumi et al. 2012 <sup>95</sup>	11	0	0	20	100,0 (71,5-100,0)	100,0 (83,2-100,0)
Sumi et al. 2014 <sup>94</sup>	13	1	2	20	92,9 (66,1-99,8)	90,9 (70,8-98,9)
Turner et al. 2008 <sup>97</sup>	4	3	1	21	57,1 (18,4-90,1)	95,5 (77,2-99,9)
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>26</b>	<b>23</b>	<b>242</b>	<b>76,4 (67,3-83,9)</b>	<b>91,3 (87,3-94,4)</b>

Fonte: Do Autor.



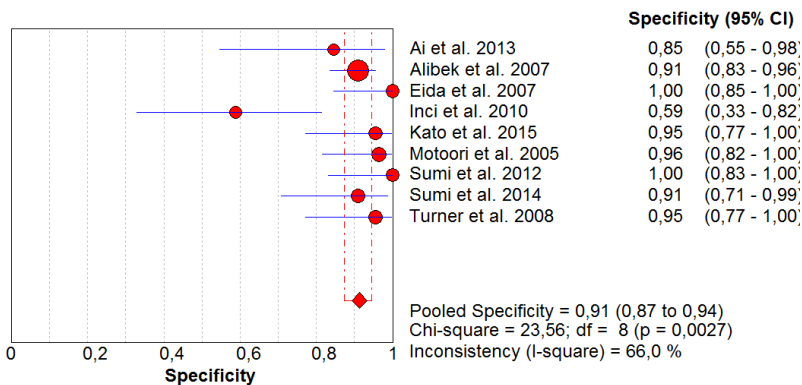
Figura 5 - Gráfico de floresta da Sensibilidade da RNM DW



Fonte: Do Autor

O gráfico de floresta apresentado na Figura 5 ilustra a sensibilidade que foi de 76,4% (IC 95%: 67,3%-83,9%) e demonstra ainda que houve heterogeneidade pelo teste do  $\chi^2$  (p=0,0220) e a inconsistência apresentada ( $I^2=55,3\%$ ) foi média<sup>71</sup>.

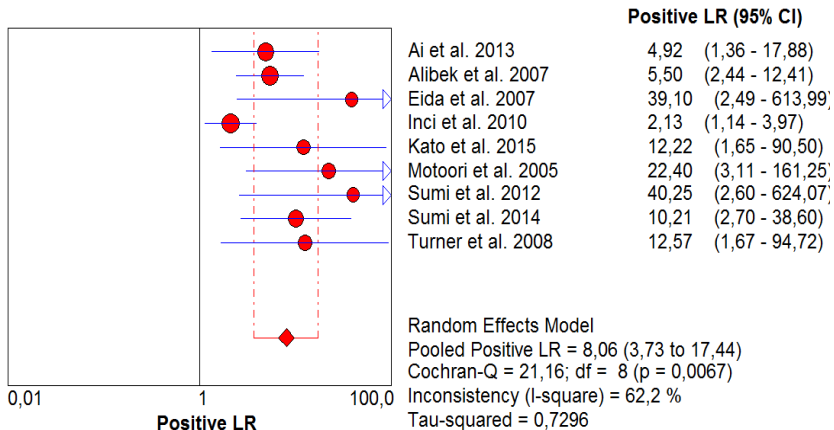
Figura 6 – Gráfico de floresta da Especificidade da RNM DW



Fonte: Do Autor.

O gráfico de floresta apresentado na Figura 6 corresponde a especificidade que foi de 91,3% (IC 95%: 87,3%-94,4%) e sugere também que houve heterogeneidade pelo teste do  $\chi^2$  ( $p=0,0027$ ) e a inconsistência ( $I^2=66,0\%$ ) foi média<sup>71</sup>.

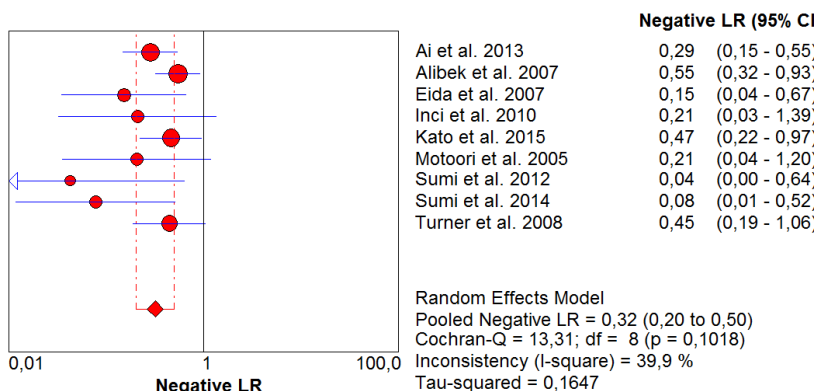
Figura 7 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Positiva da RNM DW



Fonte: Do Autor.

Conforme demonstram a Tabela 4 e a Figura 7, a razão de verossimilhança positiva global foi de 8,0 (IC 95%: 3,7-17,4), assim, o resultado positivo da RNM DW aumentou a 8,0 vezes a chance de acerto no diagnóstico dos pacientes que realmente tinham câncer de boca. A Figura 7 ilustra ainda que houve heterogeneidade tanto pelo Teste Q de Cochran ( $p=0,0067$ ), quanto pelo  $\tau^2=0,7296$ , e a inconsistência ( $I^2=62,2\%$ ) foi média<sup>71</sup>.

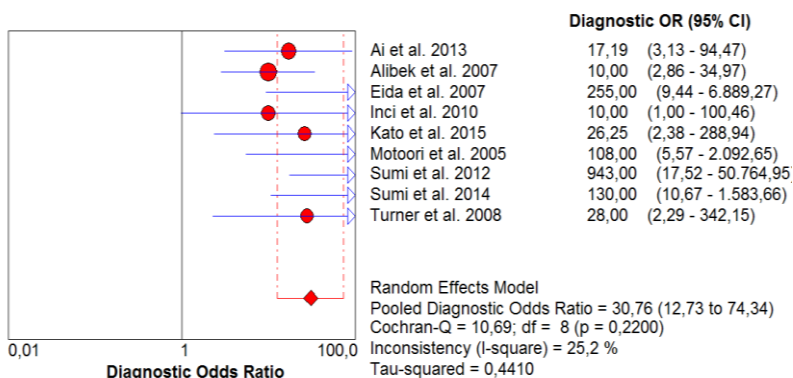
Figura 8 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Negativa da RNM DW



Fonte: Do Autor

Mediante a Tabela 4 e Figura 8, a razão de verossimilhança negativa global foi de 0,3 (IC 95%: 0,20-0,50), resultado que sugere a utilização da RNM DW, pois o valor aproximou-se de zero, assim, a chance para um FP aumentou apenas 0,3 vezes, a Figura 8 apresenta ainda que não houve heterogeneidade pelo Teste Q de Cochran ( $p=0,1018$ ), mas ocorreu heterogeneidade pelo  $\tau^2=0,1647$ , e a inconsistência ( $I^2=39,9\%$ ) foi média<sup>71</sup>.

Figura 9 - Gráfico da DOR da RNM DW



Fonte: Do Autor.

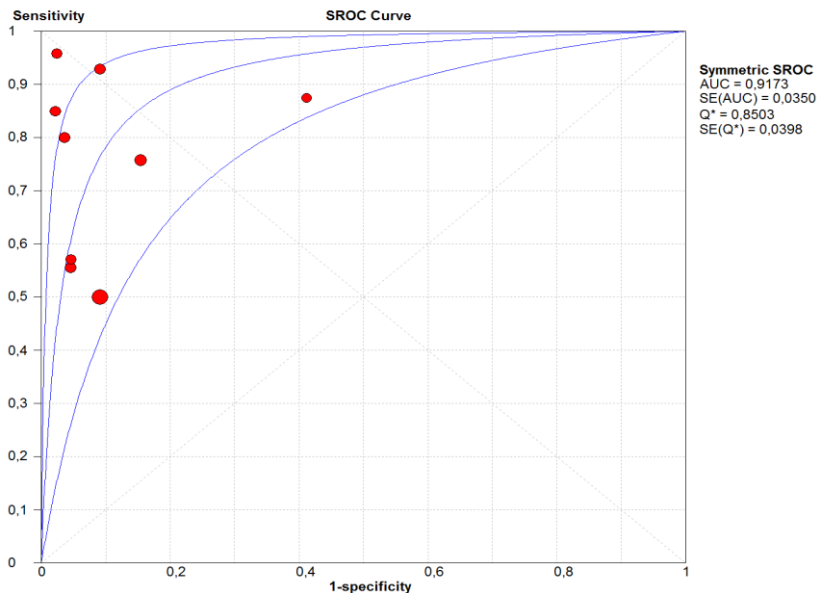
A DOR global, ilustrada na Figura 9, foi de 30,7 (IC 95%: 12,7-74,3), portanto, a chance de um resultado positivo diagnosticado pela RNM DW entre sujeitos com Câncer Bucal foi 30,7 vezes maior do que a chance de um resultado positivo em indivíduos que não tem Câncer Bucal.

Tabela 4 - Resumo da Razão de Verossimilhança e DOR da RNM DW

Estudo, ano	Razão de Verossimilhança (IC 95%)		DOR (IC 95%)
	Positiva	Negativa	
Ai et al. 2013 <sup>77</sup>	4,9 (1,3-17,8)	0,2 (0,1-0,5)	17,1 (3,1-94,4)
Alibek et al. 2007 <sup>78</sup>	5,5 (2,4-12,4)	0,5 (0,3-0,9)	10,0 (2,8-34,9)
Eida et al. 2007 <sup>81</sup>	39,1 (2,4-613,9)	0,1 (0,0-0,6)	255,0 (9,4-6889,3)
Inci et al. 2010 <sup>82</sup>	2,1 (1,1-3,9)	0,2 (0,0-1,3)	10,0 (0,9-100,4)
Kato et al. 2015 <sup>86</sup>	12,2 (1,6-90,4)	0,4 (0,2-0,9)	26,2 (2,3-288,9)
Motoori et al. 2005 <sup>89</sup>	22,4 (3,1-161,2)	0,2 (0,0-1,1)	108,0 (5,5-2092,6)
Sumi et al. 2012 <sup>95</sup>	40,2 (2,5-624,0)	0,0 (0,0-0,6)	943,0 (17,5-50765,0)
Sumi et al. 2014 <sup>94</sup>	10,2 (2,7-38,5)	0,0 (0,0-0,5)	130,0 (10,6-1583,7)
Turner et al. 2008 <sup>97</sup>	12,5 (1,6-94,7)	0,4 (0,1-1,0)	28,0 (2,2-342,1)
<b>Total</b>	<b>8,0 (3,7-17,4)</b>	<b>0,3 (0,2-0,5)</b>	<b>30,7 (12,7-74,3)</b>

Fonte: Do Autor.

Figura 10 – Curva SROC da RNM DW



Fonte: Do Autor.

No gráfico SROC apresentado na figura acima, a área da curva SROC foi alta (AUC = 0,917; IC 95%:0,915-0,918)<sup>100</sup>, e o ponto Q\* foi de 0,85, considerando a RNM DW no diagnóstico de Câncer Bucal.

#### 4.1.3 Descrição dos estudos da RNM DCE

A descrição detalhada dos estudos que utilizaram a RNM DCE, padrões e testes utilizados, encontra-se apresentada na Tabela 5.

Aghaghazvini et al.<sup>76</sup> em seu estudo realizado no Irã (universidade), entre os anos de 2011 e 2012, avaliaram 46 pacientes (22 homens e 24 mulheres) desses, 10 casos foram câncer de boca (em glândulas salivares menores). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma mucoepidermóide, carcinoma adenoide cístico e adenocarcinoma, resultando numa prevalência de 21,7%<sup>76</sup>.

Ai et al.<sup>77</sup> em seu estudo realizado na China (hospital), entre os anos de 2005 e 2007, avaliaram 33 pacientes (23 homens e 10 mulheres com média de idade de 35±9,1 anos) desses, 33 casos foram câncer de

boca (na língua). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoide cístico e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 71,7%<sup>77</sup>.

Hisatomi et al.<sup>84</sup> em seu estudo realizado no Japão (hospital universitário), entre os anos de 1998 e 2005, avaliaram 36 pacientes (15 homens e 21 mulheres com média de idade de 56,8±4,2 anos) desses, 12 casos foram câncer de boca (em glândulas salivares). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma adenoide cístico e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 26,0%<sup>84</sup>.

Lam et al.<sup>87</sup> em seu estudo realizado no Japão (hospital universitário), entre os anos de 2003 e 2012, avaliaram 98 pacientes (36 homens e 62 mulheres com média de idade de 53±18,3 anos) desses, 24 casos foram câncer de boca (em glândulas salivares). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma adenoide cístico, adenocarcinoma e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 24,4%<sup>87</sup>.

Matsuzaki et al.<sup>88</sup> em seu estudo realizado no Japão (hospital), entre os anos de 1999 e 2011, avaliaram 32 pacientes (16 homens e 16 mulheres com média de idade de 57,8±0 anos) desses, 15 casos foram câncer de boca (no palato). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma adenoide cístico e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 46,8%<sup>88</sup>.

Sumi et al.<sup>94</sup> em seu estudo realizado no Japão (hospital), avaliaram 14 casos de câncer de boca. O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma de células escamosas e linfoma, resultando numa prevalência de 38,8%<sup>94</sup>.

Yabuuchi et al.<sup>98</sup> em seu estudo realizado no Japão, entre os anos de 1998 e 2000, avaliaram 29 pacientes (13 homens e 16 mulheres com média de idade de 59±2,1 anos) desses, 11 casos foram câncer de boca (em glândulas salivares). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma de adenocarcinoma, carcinoma adenoide cístico e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 33,3%<sup>98</sup>.

Os 7 (100%) estudos que realizaram a RNM DCE foram realizados na Ásia<sup>76, 77, 84, 87, 88, 94, 98</sup>. A média de idade das pessoas incluídas nos estudos variou de 35 a 59 anos, tendo sido apresentada em 5 estudos<sup>77, 84, 87, 88, 98</sup>. Em todos os estudos os pacientes eram portadores de Câncer Bucal e foi utilizado o padrão ouro (biópsia) para o diagnóstico. Em 5 estudos os exames foram feitos utilizando 1,5T em sua calibração<sup>77, 84, 87, 88, 94</sup>, em 1 estudo os exames foram feitos utilizando 3,0T em sua calibração<sup>76</sup> e em 1 estudo os exames foram feitos utilizando 0,5T em sua calibração<sup>98</sup>. Cinco estudos apresentaram câncer em glândulas salivares<sup>76, 84, 87, 88, 98</sup>, 1 estudo apresentou câncer em língua<sup>77</sup> e 1 estudo não especificou onde estava localizado o câncer<sup>94</sup>.

Tabela 5 - Características dos estudos incluídos da RNM DCE

Autor/ano	País	Continente	Casos Câncer	Número de Lesões	Não Doentes	Local do Tumor	Tipos de Tumores	Tesla	Delineamento	Local dos Exames	Gênero	Média de Idade	Número total de indivíduos	Prevalência
Aghaghazvini et al. 2015 <sup>76</sup>	Irã	Ásia	10	46	36	Glândulas Salivares Maiores	Carcinomas e Adenocarcinoma	3.0T	Retrospectivo	Universidade	22 (Masc) 24 (Fem)	Não Informado	46	21,7%
Ai et al. 2013 <sup>77</sup>	China	Ásia	33	46	13	Língua	Carcinomas	1,5T	Retrospectivo	Hospital	23 (Masc) 10 (Fem)	35	33	71,7%
Hisatomi et al. 2007 <sup>84</sup>	Japão	Ásia	12	46	35	Glândulas Salivares	Carcinomas	1.5T	Retrospectivo	Hospital	15 (Masc) 21 (Fem)	56,8	36	26,0%
Lam et al. 2015 <sup>87</sup>	Japão	Ásia	24	98	74	Glândulas salivares	Carcinomas e Adenocarcinoma	1,5T	Retrospectivo	Hospital	36 (Masc) 62 (Fem)	53	98	24,4%
Matsuzaki et al. 2012 <sup>88</sup>	Japão	Ásia	15	32	17	Glândulas Salivares Menores	Carcinomas	1,5T	Retrospectivo	Não Informado	16 (Masc) 16 (Fem)	57,8	32	46,8%
Sumi et al. 2014 <sup>94</sup>	Japão	Ásia	14	36	22	Não especificada	Linfoma e Carcinomas	1,5T	Retrospectivo	Hospital	Não Informado	Não Informado	Não Informado	38,8%
Yabuuchi et al. 2003 <sup>98</sup>	Japão	Ásia	11	33	22	Glândulas Salivares	Carcinomas e Adenocarcinoma	0.5T	Retrospectivo	Não Informado	13 (Masc) 16 (Fem)	59	29	33,3%
<b>TOTAL</b>	-	-	<b>119</b>	<b>337</b>	<b>219</b>	-	-	-	-	-	-	<b>MÉDIA 52,3</b>	<b>MÉDIA 45,6</b>	<b>MÉDIA 37,5%</b>

Fonte: Do Autor.



#### 4.1.3.1 Avaliação da qualidade metodológica da RNM DCE

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos que foi realizada de acordo com o QUADAS 2<sup>66, 67</sup> encontra-se ilustrado na Tabela 6.

Tabela 6 - Resultado da avaliação de cada estudo de acordo com o QUADAS-2 da RNM DCE

Estudo	Risco De Viés				Aplicabilidade		
	Seleção dos Pacientes	Teste em Avaliação	Padrão de Referência	Fluxo e Tempo	Seleção dos Pacientes	Teste em Avaliação	Padrão de Referência
Aghaghazvini, 2015 <sup>76</sup>	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Ai, 2013 <sup>77</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Hisatomi, 2007 <sup>84</sup>	😊	😊	😊	?	😊	😊	😊
Lam, 2015 <sup>87</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Matsuzaki, 2012 <sup>88</sup>	😊	😊	😊	?	😊	😊	😊
Sumi, 2014 <sup>94</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Yabuuchi, 2003 <sup>98</sup>	😞	😊	😊	😊	😊	😊	😊

😊 Baixo Risco      😞 Alto Risco      ? Risco Incerto

Fonte: Do Autor.

#### 4.1.3.2 Resumo do desempenho diagnóstico da RNM DCE

Para a RNM DCE a taxa global de acertos para os VP (sensibilidade) foi de 84,0% (IC 95%: 76,2%-90,1%) e para o total de acertos dos VN (especificidade) a taxa global foi de 89,5% (IC 95%: 84,7%-93,2%), conforme demonstram as Figuras 11 e 12.

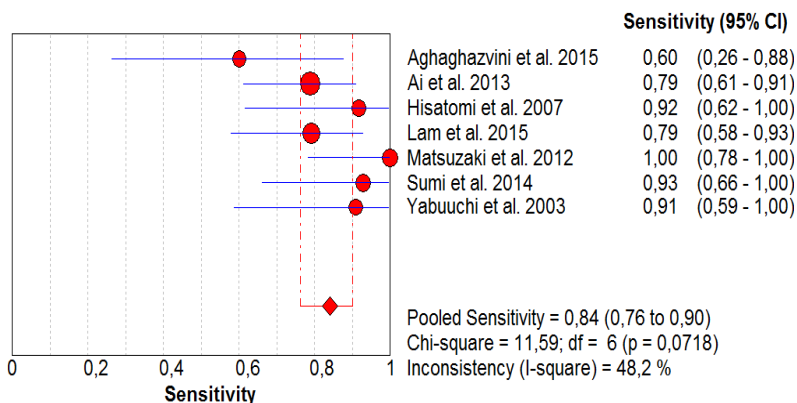
A Tabela 7 retrata as informações contidas em todos os estudos incluídos para a RNM DCE, sendo estes, todos os VP, FP, FN e VN, sensibilidade e especificidade.

Tabela 7 - Tabela de contingência agrupada da RNM DCE

Estudo ano	RNM DCE					
	Biópsia Positivo		Biópsia Negativo		Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
	VP	FN	FP	VN		
Aghaghazvini et al. 2015 <sup>76</sup>	6	4	1	35	60,0 (26,2-87,8)	97,2 (85,5-99,9)
Ai et al. 2013 <sup>77</sup>	26	7	3	10	78,8 (61,1-91,0)	76,9 (46,2-95,0)
Hisatomi et al. 2007 <sup>84</sup>	11	1	3	32	91,7 (61,5-99,8)	91,4 (76,9-98,2)
Lam et al. 2015 <sup>87</sup>	19	5	4	70	79,2 (57,8-92,9)	94,6 (86,7-98,5)
Matsuzaki et al. 2012 <sup>88</sup>	15	0	8	9	100,0 (78,2-100,0)	52,9 (27,8-77,0)
Sumi et al. 2014 <sup>94</sup>	13	1	2	20	92,9 (66,1-99,8)	90,9 (70,8-98,9)
Yabuuchi et al. 2003 <sup>98</sup>	10	1	2	20	90,9 (58,7-99,8)	90,9 (70,8-98,9)
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>23</b>	<b>196</b>	<b>84,0 (76,2-90,1)</b>	<b>89,5 (84,7-93,2)</b>

Fonte: Do Autor.

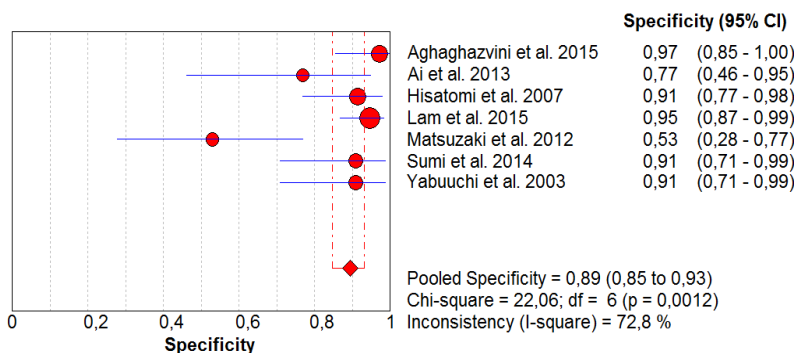
Figura 11 – Gráfico de floresta da Sensibilidade da RNM DCE



Fonte: Do Autor.

O gráfico de floresta apresentado na Figura 11 ilustra a sensibilidade que foi de 84,6% (IC 95%: 76,2%-90,1%) e demonstra ainda que não houve heterogeneidade pelo teste do  $\chi^2$  (p=0,0718) mas ocorreu inconsistência ( $I^2=48,2\%$ ) que foi média<sup>71</sup>.

Figura 12 - Gráfico de floresta da Especificidade da RNM DCE

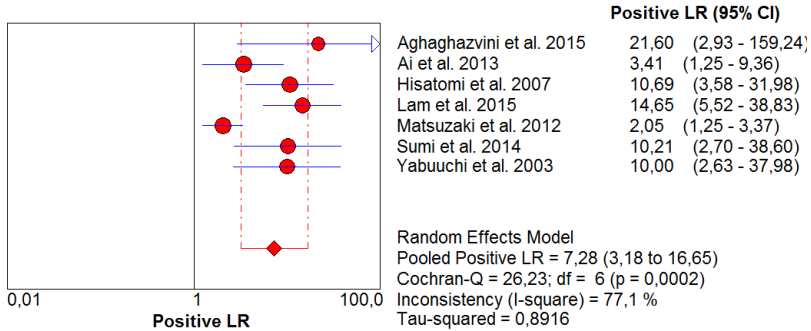


Fonte: Do Autor.

O gráfico de floresta apresentado na Figura 12 que corresponde a especificidade que foi de 89,5% (IC 95%: 84,7%-93,2%) sugere que

houve heterogeneidade pelo teste do  $\chi^2$  ( $p=0,0012$ ) e a inconsistência ( $I^2=72,8\%$ ) foi média<sup>71</sup>.

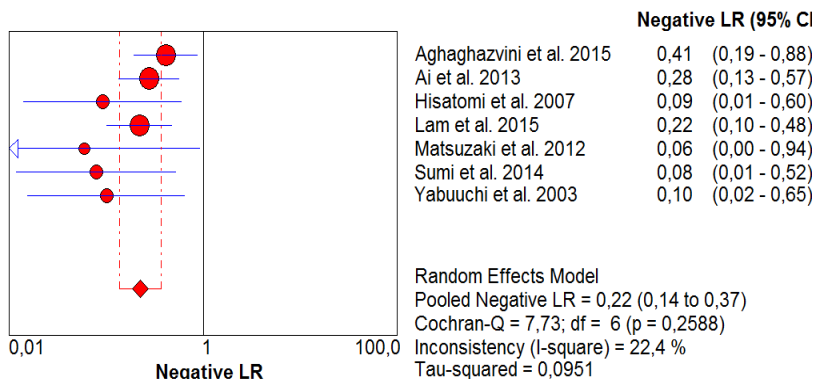
Figura 13 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Positiva da RNM DCE



Fonte: Do Autor.

Conforme demonstra a Tabela 8 e a Figura 13, a razão de verossimilhança positiva global foi de 7,2 (IC 95%: 3,1-16,6), assim o resultado positivo da RNM DCE aumentou a 7,2 vezes a chance de acerto no diagnóstico dos pacientes que realmente tinham câncer de boca. A Figura 13 acima ilustra ainda que houve heterogeneidade tanto pelo Teste Q de Cochran ( $p=0,0002$ ), quanto pelo teste  $\tau^2=0,8916$ , e a inconsistência ( $I^2=77,1\%$ ) foi alta<sup>71</sup>.

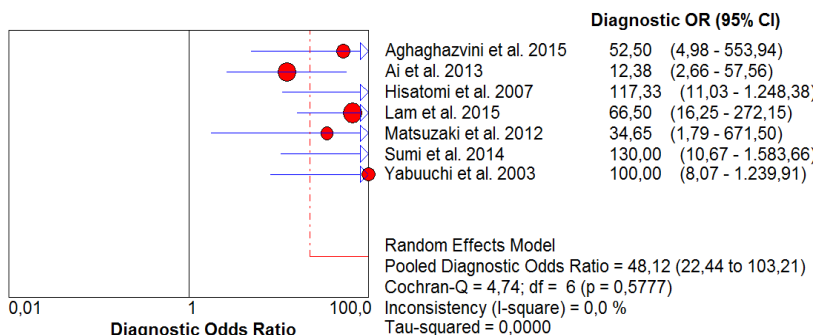
Figura 14 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Negativa da RNM DCE



Fonte: Do Autor.

Mediante Tabela 8 e Figura 14, a razão de verossimilhança negativa global foi de 0,2 (IC 95%: 0,1-0,3), resultado que sugere a utilização da RNM DCE, pois o valor aproximou-se de zero, assim, a chance para um FP aumentou apenas 0,22 vezes. A Figura 14 apresenta ainda que não houve heterogeneidade tanto pelo Teste Q de Cochran ( $p=0,2588$ ), quanto pelo  $\tau^2=0,0951$ , e a inconsistência ( $I^2=22,4\%$ ) foi baixa<sup>71</sup>.

Figura 15 - Gráfico da DOR da RNM DCE



Fonte: Do Autor.

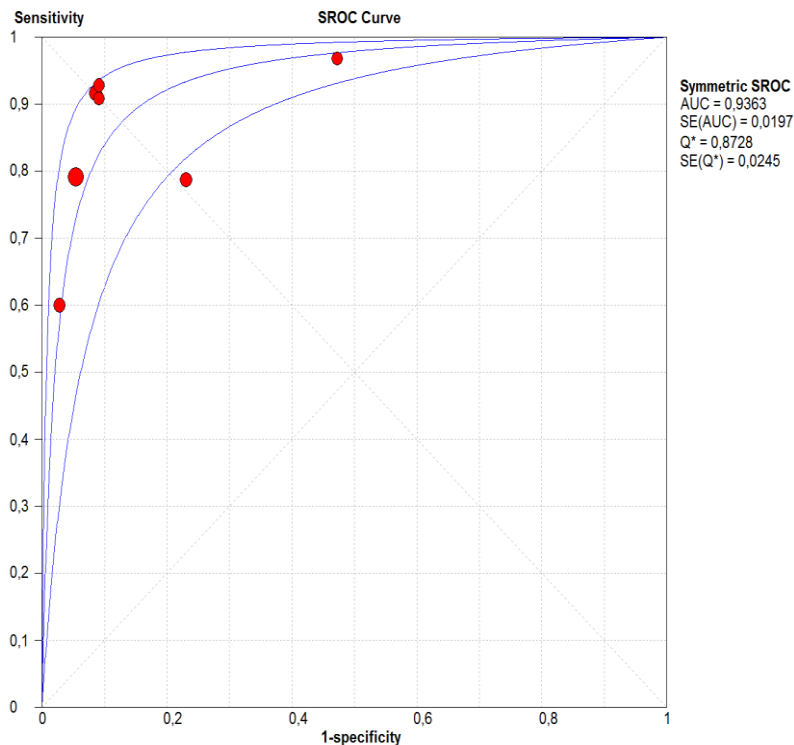
A DOR global, ilustrada na Figura 15, foi de 48,1 (IC 95%: 22,4-103,2), portanto, a chance de um resultado positivo diagnosticado pela RNM DCE entre sujeitos com Câncer Bucal foi 48,1 vezes maior do que a chance de um resultado positivo em indivíduos sem Câncer Bucal

**Tabela 8 - Resumo da Razão de Verossimilhança e DOR da RNM DCE**

Estudo, ano	Razão de Verossimilhança		DOR (IC 95%)
	(IC 95%)		
	Positiva	Negativa	
Aghaghazvini et al. 2015 <sup>76</sup>	21,6 (2,9-159,2)	0,4 (0,1-0,8)	52,5 (4,9-553,9)
Ai et al. 2013 <sup>77</sup>	3,4 (1,2-9,3)	0,2 (0,1-0,5)	12,3 (2,6-57,5)
Hisatomi et al. 2007 <sup>84</sup>	10,6 (3,5-31,9)	0,0 (0,0-0,5)	117,3 (11,0-1248,4)
Lam et al. 2015 <sup>87</sup>	14,6 (5,5-38,8)	0,2 (0,1-0,4)	66,5 (16,2-272,1)
Matsuzaki et al. 2012 <sup>88</sup>	2,0 (1,2-3,3)	0,0 (0,0-0,9)	34,6 (1,7-671,5)
Sumi et al. 2014 <sup>94</sup>	10,2 (2,7-38,5)	0,0 (0,0-0,5)	130,0 (10,6-1583,7)
Yabuuchi et al. 2003 <sup>98</sup>	10,0 (2,6-37,9)	0,1 (0,0-0,6)	100,0 (8,0-1239,9)
<b>Total</b>	<b>7,2 (3,1-16,6)</b>	<b>0,2 (0,1-0,3)</b>	<b>48,1 (22,4-103,2)</b>

Fonte: Do Autor.

Figura 16 – Curva SROC da RNM DCE



Fonte: Do Autor.

No gráfico SROC apresentado na Figura 16, a área da curva SROC foi alta ( $AUC = 0,936$ ;  $IC\ 95\% : 0,934-0,937$ )<sup>100</sup>, e o ponto  $Q^*$  foi de 0,87, considerando a RNM DCE no diagnóstico de Câncer Bucal.

#### 4.1.4 Descrição dos estudos da RNM tradicional

A descrição detalhada dos estudos, padrões e testes utilizados encontra-se apresentada na Tabela 9.

Alibek et al.<sup>78</sup> em seu estudo realizado na Alemanha, entre os anos de 2002 e 2004, avaliaram 112 pacientes (55 homens e 57 mulheres com média de idade de  $54 \pm 1,4$  anos) desses, 13 casos foram câncer de boca (na glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM,

o tipo de câncer encontrado foi carcinoma, resultando numa prevalência de 11,6%<sup>78</sup>.

Bartels et al.<sup>79</sup> em seu estudo realizado nos Estados Unidos da América (hospital), entre os anos de 1985 e 1998, visualizaram 17 casos de câncer de boca (na glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma de células escamosas, carcinoma adenocarcinoma e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 48,5%<sup>79</sup>.

Christe et al.<sup>80</sup> em seu estudo realizado nos Estados Unidos da América (hospital), entre os anos de 2004 e 2009, avaliaram 84 pacientes (43 homens e 41 mulheres com média de idade de 56±1,4 anos) desses, 27 casos foram câncer de boca (em glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoide cístico, adenocarcinoma e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 32,1%<sup>80</sup>.

Fassnacht et al.<sup>83</sup> em seu estudo realizado na Bélgica (hospital), entre os anos de 2002 e 2011, e encontraram 20 casos de câncer de boca (na glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoide cístico e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 15,0%<sup>83</sup>.

Inohara et al.<sup>85</sup> em seu estudo realizado no Japão (hospital universitário), entre os anos de 1995 e 2003, e encontraram 21 casos de câncer de boca (na glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma adenoide cístico e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 25,9%<sup>85</sup>.

Lam et al.<sup>87</sup> em seu estudo realizado no Japão (hospital universitário), entre os anos de 2003 e 2012, avaliaram 98 pacientes (36 homens e 62 mulheres com média de idade de 53±18,3 anos) desses, 24 casos foram câncer de boca (em glândulas salivares). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram adenocarcinoma, carcinoma adenoide cístico e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 24,4%<sup>87</sup>.



Paris et al.<sup>90</sup> em seu estudo realizado na França (hospital universitário), entre os anos de 1991 e 2002, avaliaram 181 pacientes (83 homens e 98 mulheres com média de idade de  $52\pm 10,6$  anos) desses, 15 casos foram câncer de boca (na glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram adenocarcinoma, carcinoma adenoide cístico e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 17,4%<sup>90</sup>.

Prades et al.<sup>91</sup> em seu estudo realizado na França, avaliaram 68 pacientes (29 homens e 39 mulheres com média de idade de  $51\pm 7,0$  anos) desses, 13 casos foram câncer de boca (em glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma adenoide cístico e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 19,1%<sup>91</sup>.

Rudack et al.<sup>92</sup> em seu estudo realizado na Alemanha, entre os anos de 2000 e 2004, avaliaram 109 pacientes (61 homens e 48 mulheres com média de idade de  $54,9\pm 9,1$  anos) desses, 30 casos foram câncer de boca (em glândulas salivares). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, resultando numa prevalência de 27,5%<sup>92</sup>.

Sakamoto et al.<sup>93</sup> em seu estudo realizado no Japão (hospital), entre os anos de 1999 e 2011, avaliaram 100 pacientes (45 homens e 55 mulheres com média de idade de  $56\pm 7,0$  anos) desses, 34 casos foram câncer de boca (em glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 34,0%<sup>93</sup>.

Takashima et al.<sup>96</sup> em seu estudo realizado no Japão (hospital), entre os anos de 1993 e 1995, avaliaram 53 pacientes (25 homens e 28 mulheres com média de idade de  $53\pm 2,1$  anos) desses, 14 casos foram câncer de boca (em glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma mucoepidermóide, resultando numa prevalência de 26,4%<sup>96</sup>.

Turner et al.<sup>97</sup> em seu estudo realizado na França, avaliaram 29 pacientes (17 homens e 12 mulheres com média de idade de  $47\pm 3,5$  anos) desses, 7 casos foram câncer de boca (em glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para

confirmação do diagnóstico foi a RNM, os tipos de câncer encontrados foram carcinoma mucoepidermóide e adenocarcinoma, resultando numa prevalência de 24,1%<sup>97</sup>.

Yerli et al.<sup>99</sup> em seu estudo realizado na Turquia (hospital universitário), avaliaram 25 pacientes (9 homens e 16 mulheres com média de idade de 61±4,9 anos) desses, 5 casos foram câncer de boca (na glândula parótida). O diagnóstico foi feito através de biópsia e o exame utilizado para confirmação do diagnóstico foi a RNM, o tipo de câncer encontrado foi carcinoma, resultando numa prevalência de 20,0%<sup>99</sup>.

Dentre os 13 estudos que realizaram a RNM Tradicional, 6 estudos (46,1%) foram realizados na Europa<sup>78, 83, 90-92, 97</sup>, 5 estudos (38,5%) na Ásia<sup>85, 87, 93, 96, 99</sup> e 2 estudos (15,3%) na América do Norte<sup>79, 80</sup>. A média de idade das pessoas incluídas nos estudos variou de 47 a 66 anos, sendo apresentado em 10 estudos<sup>78-80, 87, 90-93, 96, 97, 99</sup>. Em todas as pesquisas os pacientes eram portadores de Câncer Bucal, e foi utilizado o padrão ouro (biópsia) para o diagnóstico. Em 7 estudos os exames foram feitos utilizando 1,5T em sua calibração<sup>78, 80, 87, 90, 93, 96, 99</sup> em 1 estudo os exames foram feitos utilizando 1,0T em sua calibração<sup>85</sup>, em 1 estudo os exames foram feitos utilizando 1,5T e 3T em sua calibração<sup>83</sup> em 2 estudos os exames foram feitos utilizando 1,0T e 1,5T em sua calibração<sup>91, 92</sup> e 2 estudos não relataram qual a calibração utilizada em seus exames<sup>79, 97</sup>. Os 13 estudos apresentaram câncer em glândulas salivares<sup>78-80, 83, 85, 87, 90-93, 96, 97, 99</sup>.

Tabela 9 - Características dos estudos incluídos da RNM Tradicional

Autor/ano	País	Continente	Casos Câncer	Número de Lesões	Não Doentes	Local do Tumor	Tipos de Tumores	Tesla	Delineamento	Local dos Exames	Gênero	Média de Idade	Número total de indivíduos	Prevalência
Alibek et al. 2007 <sup>78</sup>	Alemanha	Europa	13	112	99	Glândula Parótida	Carcinoma	1.5T	Retrospectivo	Não Informado	55(Masc) 57 (Fem)	55,4	112	11,6%
Bartels et al. 2000 <sup>79</sup>	EUA	América	17	35	18	Glândula Parótida	Carcinoma	Não Informado	Retrospectivo	Hospital	Não Informado	Não Informado	Não Informado	48,5%
Christe et al. 2011 <sup>80</sup>	EUA	América	27	84	57	Glândula Parótida	Carcinoma	1,5T	Retrospectivo	Hospital	43 (Masc) 41 (Fem)	56	84	32,1%
Fassnacht et al. 2013 <sup>83</sup>	Bélgica	Europa	20	133	113	Glândula Parótida	Carcinoma	1,5T/3T	Retrospectivo	Universidade	Não Informado	Não Informado	Não Informado	15,0%
Inohara et al. 2008 <sup>85</sup>	Japão	Ásia	21	81	60	Glândula Parótida	Carcinoma	1.0T	Retrospectivo	Hospital	Não Informado	Não Informado	Não Informado	25,9%
Lam et al. 2015 <sup>87</sup>	Japão	Ásia	24	98	74	Glândulas salivares	Carcinoma	1,5T	Retrospectivo	Hospital	36 (Masc) 62 (Fem)	53	98	24,4%
Paris et al. 2005 <sup>90</sup>	França	Europa	15	86	71	Glândula Parótida	Carcinoma	1.5T	Retrospectivo	Hospital	83 (Masc) 98 (Fem)	55,2	181	17,4%
Prades et al. 2007 <sup>91</sup>	França	Europa	13	69	56	Glândula Parótida	Carcinoma	1.0T/1.5T	Retrospectivo	Não Informado	29 (Masc) 39 (Fem)	55,1	68	19,1%
Rudack et al. 2007 <sup>92</sup>	Alemanha	Europa	30	109	79	Glândulas Salivares	Não Informado	1.0T/1.5T	Retrospectivo	Não Informado	61 (Masc) 48 (Fem)	55,4	109	27,5%
Sakamoto et al. 2014 <sup>93</sup>	Japão	Ásia	34	100	66	Glândula Parótida	Carcinoma	1,5T	Retrospectivo	Hospital	45 (Masc) 55 (Fem)	55,6	100	34,0%
Takashima et al. 1997 <sup>96</sup>	Japão	Ásia	14	53	39	Glândula Parótida	Carcinoma	1.5T	Retrospectivo	Hospital	25 (Masc) 28 (Fem)	55,3	53	26,4%
Turner et al. 2008 <sup>97</sup>	França	Europa	7	29	22	Glândula Parótida	Carcinoma	Não Informado	Retrospectivo	Não Informado	17 (Masc) 12 (Fem)	44,7	29	24,1%
Yerli et al. 2010 <sup>99</sup>	Turquia	Ásia	5	25	20	Glândula Parótida	Carcinoma	1,5T	Retrospectivo	Hospital	9 (Masc) 16 (Fem)	66,1	25	20,0%
<b>TOTAL</b>	-	-	240	1014	774	-	-	-	-	-	-	MÉDIA 55,18	MÉDIA 85,9	MÉDIA 25,0%

Fonte: Do Autor.

#### 4.1.4.1 Avaliação da qualidade metodológica da RNM tradicional

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos que foi realizada de acordo com o QUADAS 2<sup>66,67</sup> encontra-se ilustrado na Tabela 10.

Tabela 10 - Resultado da avaliação de cada estudo de acordo com o QUADAS-2 da RNM Tradicional

Estudo	Risco De Viés				Aplicabilidade		
	Seleção dos Pacientes	Teste em Avaliação	Padrão de Referência	Fluxo e Tempo	Seleção dos Pacientes	Teste em Avaliação	Padrão de Referência
Alibek, 2007 <sup>78</sup>	?	😊	😊	😊	?	😊	😊
Bartels, 2000 <sup>79</sup>	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Christe, 2011 <sup>80</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Fassnacht, 2013 <sup>83</sup>	😊	😊	😊	😊	?	😊	😊
Inohara, 2008 <sup>85</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Lam, 2015 <sup>87</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Paris, 2005 <sup>90</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Prades, 2007 <sup>91</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Rudack, 2007 <sup>92</sup>	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Sakamoto, 2014 <sup>93</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Takashima, 1997 <sup>96</sup>	😞	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Turner, 2008 <sup>97</sup>	😊	😊	😊	?	😊	😊	😞
Yerli, 2010 <sup>99</sup>	😞	😊	😊	😊	😊	😊	😊

😊 Baixo Risco

😞 Alto Risco

? Risco Incerto

Fonte: Do Autor.

#### 4.1.4.2 Resumo do desempenho diagnóstico da RNM Tradicional

Para a RNM Tradicional a taxa global de acertos para os VP (sensibilidade) foi de 72,5% (IC 95%: 66,4%-78,0%) e para o total de acertos dos VN (especificidade) a taxa global foi de 86,6% (IC 95%: 84,0%-88,9%), conforme demonstram as Figuras 17 e 18.

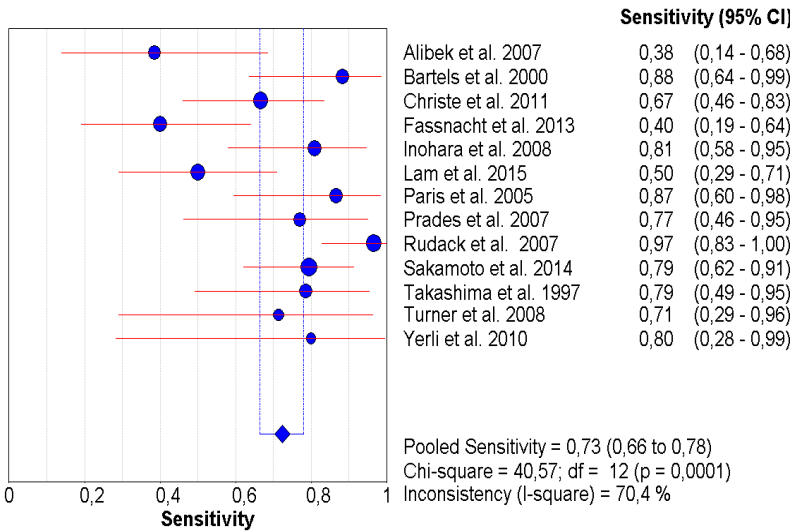
A Tabela 11 retrata as informações contidas em todos os estudos incluídos na metanálise para a RNM Tradicional, sendo estes, todos os VP, FP, FN e VN, sensibilidade e especificidade.

Tabela 11 - Tabela de contingência agrupada da RNM Tradicional

Estudo ano	RNM Tradicional				Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
	Biópsia Positivo		Biópsia Negativo			
	VP	FN	FP	VN		
Alibek et al. 2007 <sup>78</sup>	5	8	1	98	38,5 (13,9-68,4)	99,0 (94,5-100,0)
Bartels et al. 2000 <sup>79</sup>	15	2	4	14	88,2 (63,6-98,5)	77,8 (52,4-93,6)
Christe et al. 2011 <sup>80</sup>	18	9	11	46	66,7 (46,0-83,5)	80,7 (68,1-90,0)
Fassnacht et al. 2013 <sup>83</sup>	8	12	14	99	40,0 (19,1-63,9)	87,6 (80,1-93,1)
Inohara et al. 2008 <sup>85</sup>	17	4	5	55	81,0 (58,1-94,6)	91,7 (81,6-97,2)
Lam et al. 2015 <sup>87</sup>	12	12	2	72	50,0 (29,1-70,9)	97,3 (90,6-99,7)
Paris et al. 2005 <sup>90</sup>	13	2	4	67	86,7 (59,5-98,3)	94,4 (86,2-98,4)
Prades et al. 2007 <sup>91</sup>	10	3	2	54	76,9 (46,2-95,0)	96,4 (87,7-99,6)
Rudack et al. 2007 <sup>92</sup>	29	1	38	41	96,7 (82,8-99,9)	51,9 (40,4-63,3)
Sakamoto et al. 2014 <sup>93</sup>	27	7	15	51	79,4 (62,1-91,3)	77,3 (65,3-86,7)
Takashima et al. 1997 <sup>96</sup>	11	3	7	32	78,6 (49,2-95,3)	82,1 (66,5-92,5)
Turner et al. 2008 <sup>97</sup>	5	2	1	21	71,4 (29,0-96,3)	95,5 (77,2-99,9)
Yerli et al. 2010 <sup>99</sup>	4	1	0	20	80,0 (28,4-99,5)	100,0 (83,2-100,0)
<b>Total</b>	<b>174</b>	<b>66</b>	<b>104</b>	<b>670</b>	<b>72,5 (66,4-78,0)</b>	<b>86,6 (84,0-88,9)</b>

Fonte: Do Autor.

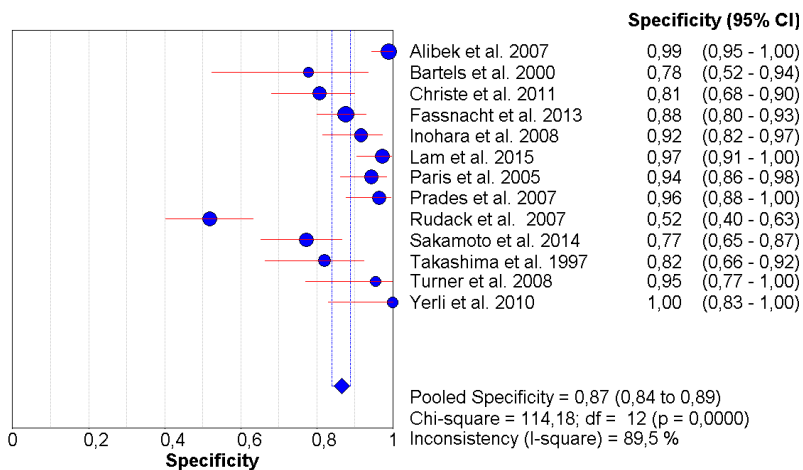
Figura 17 - Gráfico de floresta da Sensibilidade da RNM Tradicional



Fonte: Do Autor.

O gráfico de floresta apresentado na Figura 17 ilustra a sensibilidade global que foi de 72,5% (IC 95%: 66,4%-78,0%) e demonstra ainda que houve heterogeneidade confirmada pelo teste do  $\chi^2$  ( $p=0,0001$ ) e a inconsistência apresentada ( $I^2=70,4\%$ ) foi média<sup>71</sup>.

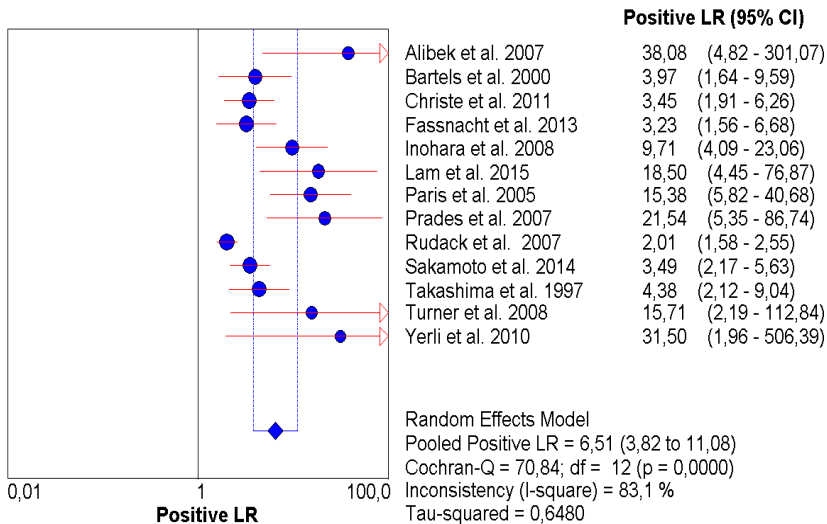
Figura 18 - Gráfico de floresta da Especificidade da RNM Tradicional



Fonte: Do Autor.

O gráfico de floresta apresentado na Figura 18 corresponde à especificidade global que foi de 86,6% (IC 95%: 84,0%-88,9%) e sugere também que houve heterogeneidade pelo teste do  $\chi^2$  ( $p < 0,001$ ) e a inconsistência ( $I^2 = 89,5\%$ ) foi alta<sup>71</sup>.

Figura 19 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Positiva da RNM Tradicional

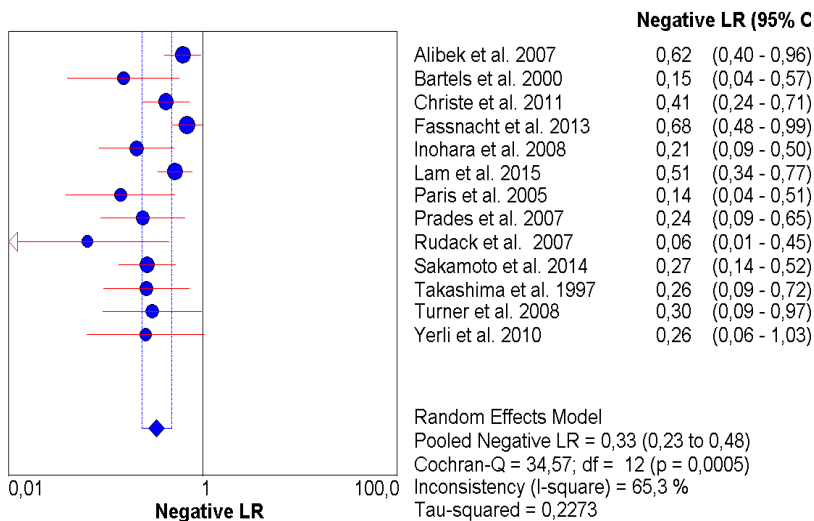


Fonte: Do Autor.

Conforme demonstra a Tabela 12 e a Figura 19, a razão de verossimilhança positiva global foi de 6,5 (IC 95%: 3,8-11,0), assim o resultado positivo da RNM Tradicional aumentou em 6,5 vezes a chance de acerto no diagnóstico dos pacientes que realmente tinham câncer de boca. A Figura 19 acima ilustra ainda que houve heterogeneidade pelo Teste Q de Cochran ( $p < 0,001$ ), e que houve heterogeneidade pelo teste  $\tau^2 = 0,6480$ , e a inconsistência ( $I^2 = 83,1\%$ ) foi alta<sup>71</sup>.



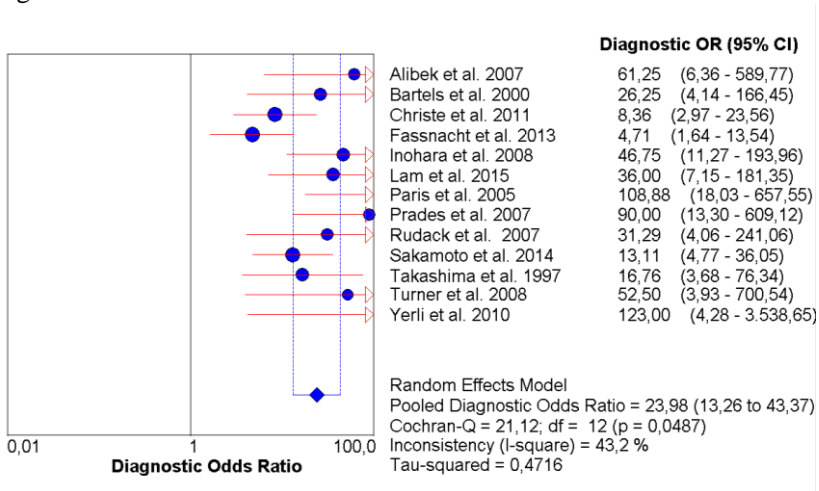
Figura 20 – Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança Negativa da RNM Tradicional



Fonte: Do Autor.

Mediante Tabela 12 e Figura 20, a razão de verossimilhança negativa global foi de 0,3 (IC 95%: 0,2-0,4), resultado que favorece a utilização da RNM Tradicional, pois o valor aproximou-se de zero, assim, a chance para um FP aumentou apenas 0,3 vezes. A Figura 20 apresenta que houve heterogeneidade pelo Teste Q de Cochran ( $p=0,0005$ ), também confirmada pelo  $\tau^2=0,2273$ , e a inconsistência ( $I^2=65,3\%$ ) foi média<sup>71</sup>.

Figura 21 - Gráfico da DOR da RNM Tradicional



Fonte: Do Autor.

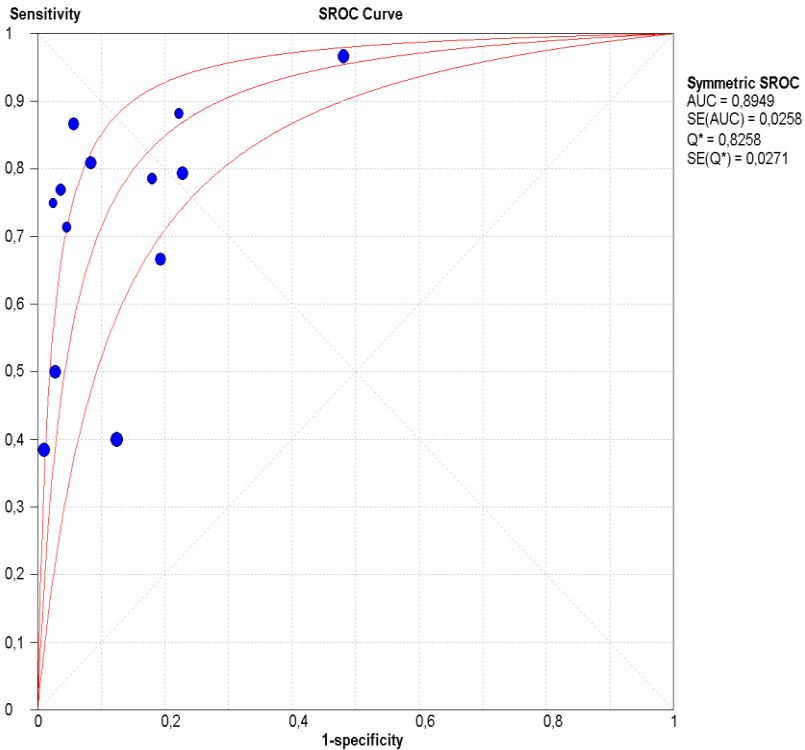
A DOR global, ilustrada na Figura 21, foi de 23,9 (IC 95%: 13,2-43,3), portanto, a chance de um resultado positivo pela RNM Tradicional entre sujeitos com Câncer Bucal foi 23,9 vezes maior do que a chance de um resultado positivo em indivíduos sem Câncer Bucal.

Tabela 12 - Resumo da Razão de Verossimilhança e DOR da RNM Tradicional

Estudo, ano	Razão de Verossimilhança (IC 95%)		DOR (IC 95%)
	Positiva	Negativa	
Alibek et al. 2007 <sup>78</sup>	38,0 (4,8-301,0)	0,6 (0,4-0,9)	61,2 (6,3-589,7)
Bartels et al. 2000 <sup>79</sup>	3,9 (1,6-9,5)	0,1 (0,0-0,5)	26,2 (4,1-166,4)
Christe et al. 2011 <sup>80</sup>	3,4 (1,9-6,2)	0,4 (0,2-0,7)	8,3 (2,9-23,5)
Fassnacht et al. 2013 <sup>83</sup>	3,2 (1,5-6,6)	0,6 (0,4-0,9)	4,7 (1,6-13,5)
Inohara et al. 2008 <sup>85</sup>	9,7 (4,0-23,0)	0,2 (0,0-0,5)	46,7 (11,2-193,9)
Lam et al. 2015 <sup>87</sup>	18,5 (4,4-76,8)	0,5 (0,3-0,7)	36,0 (7,1-181,3)
Paris et al. 2005 <sup>90</sup>	15,3 (5,8-40,6)	0,1 (0,0-0,5)	108,8 (18,0-657,5)
Prades et al. 2007 <sup>91</sup>	21,5 (5,3-86,7)	0,2 (0,0-0,6)	90,0 (13,2-609,1)
Rudack et al. 2007 <sup>92</sup>	2,0 (1,5-2,5)	0,0 (0,0-0,4)	31,2 (4,0-241,0)
Sakamoto et al. 2014 <sup>93</sup>	3,4 (2,1-5,6)	0,2 (0,1-0,5)	13,1 (4,7-36,0)
Takashima et al. 1997 <sup>96</sup>	4,3 (2,1-9,0)	0,2 (0,0-0,7)	16,7 (3,6-76,3)
Turner et al. 2008 <sup>97</sup>	15,7 (2,1-112,8)	0,2 (0,0-0,9)	52,5 (3,9-700,5)
Yerli et al. 2010 <sup>99</sup>	31,5 (1,9-506,3)	0,2 (0,0-1,0)	123,0 (4,2-3538,6)
<b>Total</b>	<b>6,5 (3,8-11,0)</b>	<b>0,3 (0,2-0,4)</b>	<b>23,9 (13,2-43,3)</b>

Fonte: Do Autor.

Figura 22 – Curva SROC da RNM Tradicional



Fonte: Do Autor.

No gráfico SROC apresentado na figura acima, a área da curva SROC foi alta (AUC = 0,894; IC 95% : 0,894-0,895)<sup>100</sup>, e o ponto Q\* foi de 0,82, considerando a RNM Tradicional no diagnóstico de Câncer Bucal.

#### 4.1.5 Resumo das medidas diagnósticas

O resumo ilustrado na Tabela 13 classifica a RNM DCE como o exame que obteve maior sensibilidade e DOR, já a RNM DW apresentou a maior especificidade, enquanto a RNM Tradicional apresentou as medidas mais baixas em todos os parâmetros.

Tabela 13 – Resumo das medidas diagnósticas

RNM	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	DOR (IC 95%)	AUC (IC 95%)
RNM DW	76,4% (67,3%- 83,9%)	91,3% (87,3%- 94,4%)	30,7 (12,7- 74,3)	0,917 (0,915- 0,918)
RNM DCE	84,0% (76,2%- 90,1%)	89,5% (84,7%- 93,2%)	48,1 (22,4- 103,2)	0,936 (0,934- 0,937)
RNM Tradicional	72,5% (66,4%- 78,0%)	86,6% (84,0%- 88,9%)	23,9 (13,2- 43,3)	0,894 (0,894- 0,895)

Fonte: Do Autor.

#### 4.1.6 Análise da Heterogeneidade

A seguir são apresentadas as análises de limiar diagnóstico, sensibilidade e meta-regressão.

Tabela 14 - Análise dos limiares diagnóstico

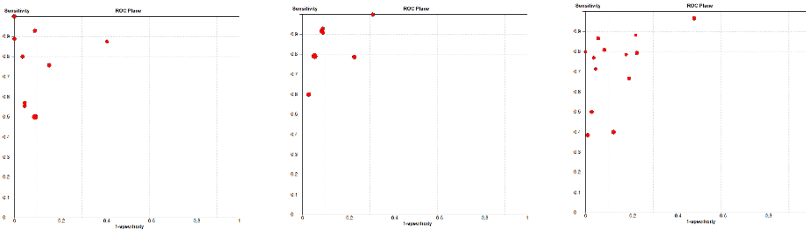
RNM	$r_s$	P	B	P	Painel ROC
RNM DW	-0,168	0,666	0,018	0,9569	Sem efeito de limiar diagnóstico
RNM DCE	0,577	0,175	-0,086	0,7936	Sem efeito de limiar diagnóstico
RNM Tradicional	0,610	<b>0,027*</b>	-0,085	0,6373	Sem efeito de limiar diagnóstico

\*estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

Fonte: Do Autor

Mediante Tabela 14 sugere-se efeito do limiar diagnóstico na RNM Tradicional pela correlação positiva apresentada entre o logit da sensibilidade e 1-especificidade ( $p=0,027$ ), no entanto, tanto para esse tipo de RNM quanto para as demais, observa-se que não houve efeito do limiar diagnóstico pela inspeção visual do painel ROC (Figura 23).

Figura 23 – Paineis ROC da RNM DW (a), RNM DCE (b) e RNM Tradicional (c)



Fonte: Do Autor

Tabela 15 - Meta-regressão da RNM DW

Covariável	Coefficiente	Erro padrão	RDOR (95% IC)	P
<b>RNM DW</b>				
Idade	0,060	0,0462	1,06 (0,95-1,19)	0,2423
Prevalência	0,003	0,0232	1,00 (0,95-1,06)	0,9106
Tamanho da Amostra	-0,018	0,0100	0,98 (0,96-1,01)	0,1152
Tesla	-0,222	1,1056	0,80 (0,05-11,98)	0,8476
<b>RNM DCE</b>				
Idade	0,087	0,0454	1,09 (0,94-1,26)	0,1505
Prevalência	-0,037	0,0200	0,96 (0,92-1,01)	0,1213
Tamanho da Amostra	0,003	0,0164	1,00 (0,96-1,05)	0,8449
Tesla	-0,018	0,0729	0,98 (0,91-1,18)	0,8165
<b>RNM Tradicional</b>				
Idade	-0,205	0,1052	0,81 (0,64-1,04)	0,0868
Prevalência	-0,022	0,0356	0,98 (0,91-1,06)	0,5569
Tamanho da Amostra	-0,016	0,0094	0,98 (0,96-1,00)	0,1191
Tesla	-1,129	0,4141	0,32 (0,13-0,82)	<b>0,0233*</b>

\*estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

Fonte: Do Autor

Nas análises realizadas por meio da meta-regressão observa-se que a intensidade do campo magnético Tesla pode ter influenciado na acurácia (RDOR=0,32; IC95%: 0,13-0,82;  $p=0,0233$ ) na RNM Tradicional, revelando-se como uma possível explicação para a heterogeneidade apresentada nesse tipo de RNM. Para as demais RNM os resultados apresentados na Tabela 15 não sugerem que os cofatores analisados estejam associados a heterogeneidade.

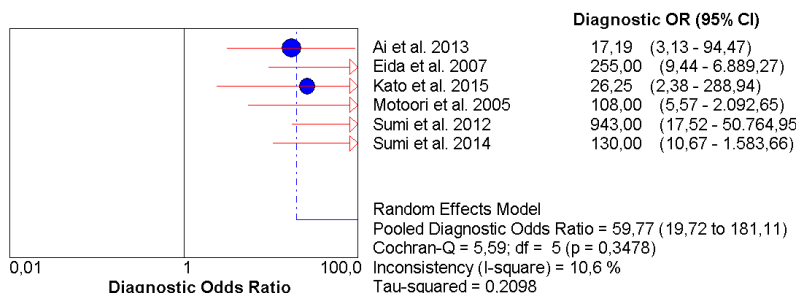
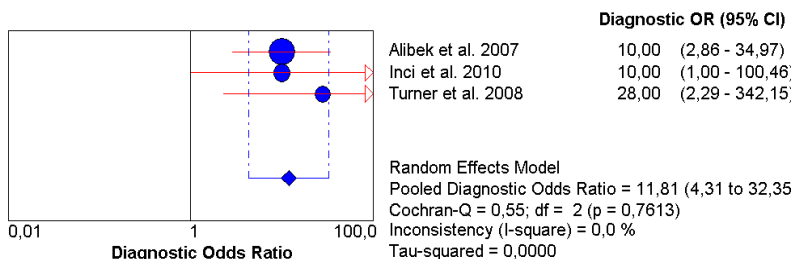
Tabela 16 - Análise de sensibilidade da RNM DW

Covariável	N (estudos)	DOR (95% IC)	I <sup>2</sup>
<b>Continente</b>			
Europa	3	11,81 (4,31-32,35)	0%
Ásia	6	59,77 (19,72-181,11)	10,6%
<b>Localização do tumor</b>			
Glândula Parótida	5	16,06 (6,62-38,95)	0%
Outros locais	4	89,43 (15,83-505-17)	40,1%
<b>Geral</b>	9	30,76 (12,73-74,34)	25,2%

Fonte: Do Autor

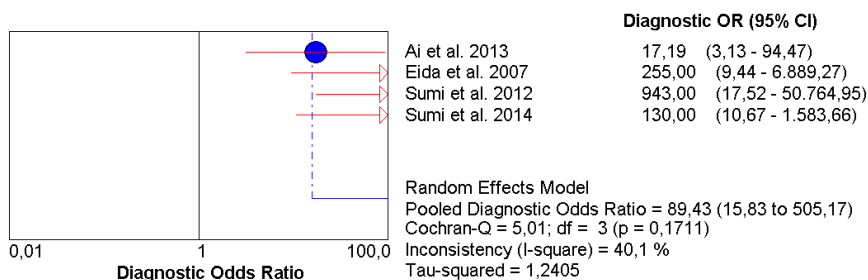
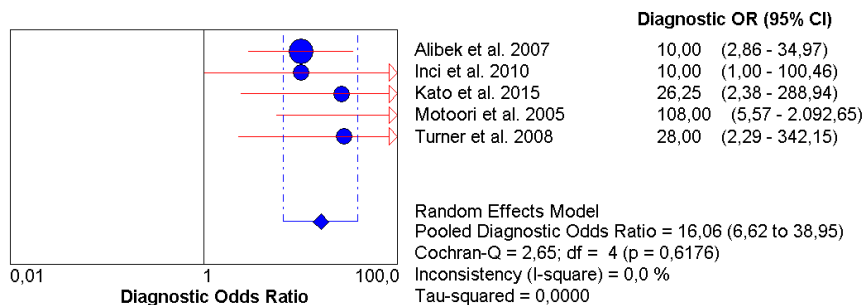
Na análise de Sensibilidade por Continente e Localização do Tumor (Tabela 16, Figura 24 e Figura 25) realizada para a RNM DW, observa-se diminuição da heterogeneidade apresentada nos estudos realizados na Europa e com localização do tumor na Glândula Parótida (I<sup>2</sup> diminuiu de 25,2% para 0%).

Figura 24 – Análise de sensibilidade por Continente - Europa (a) / Ásia (b) da RNM DW



Fonte: Do Autor

Figura 25 – Análise de sensibilidade por Localização do Tumor - Glândula Parótida (a) / Outros locais (b) da RNM DW



Fonte: Do Autor

Tabela 17 - Análise de sensibilidade da RNM DCE

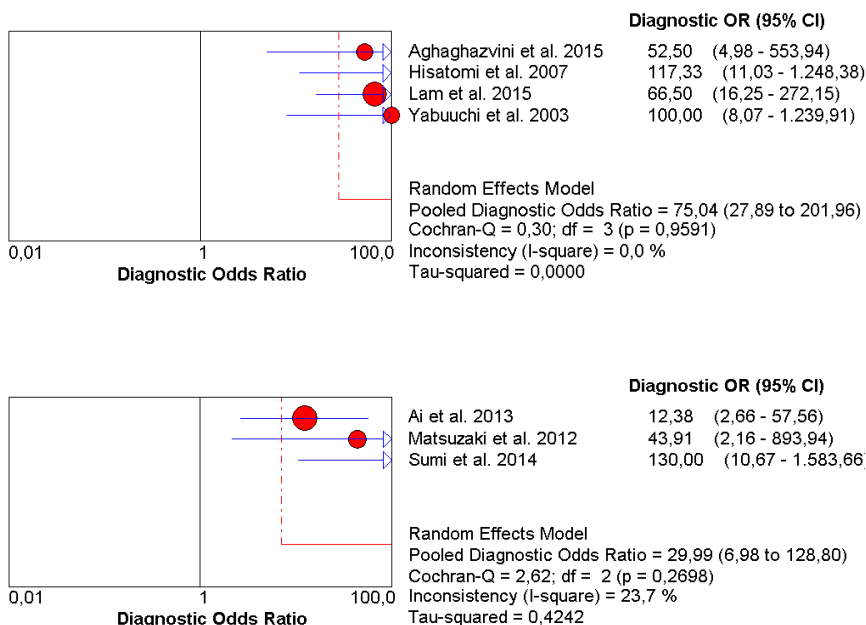
Covariável	N (estudos)	DOR (95% IC)	I <sup>2</sup>
<b>Localização do tumor</b>			
Glândulas Salivares	4	75,04 (27,89-201,96)	0%
Outros locais	3	29,99 (6,98-128,80)	23,7%
<b>Geral</b>	9	48,12 (22,44-103,21)	0%

Fonte: Do Autor

Na análise de Sensibilidade por Continente (Tabela 17 e Figura 26) para a RNM DCE, a heterogeneidade se manteve em glândulas salivares ou aumentou em outros locais.



Figura 26 – Análise de sensibilidade por Localização do tumor- Glândulas Salivares (a) / Outros locais (b) da RNM DCE



Fonte: Do Autor

Tabela 18 - Análise de sensibilidade da RNM Tradicional

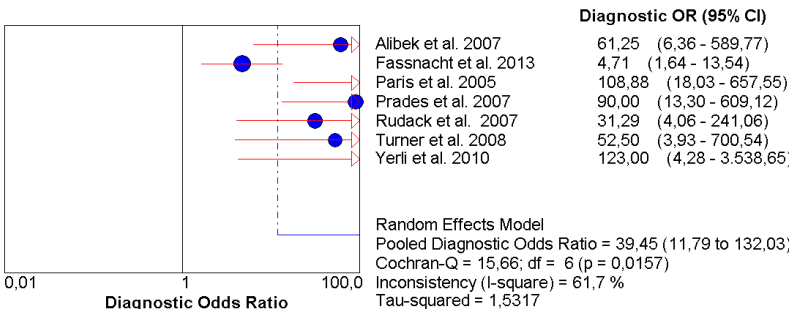
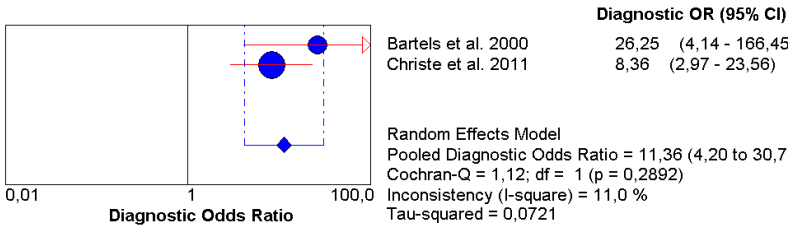
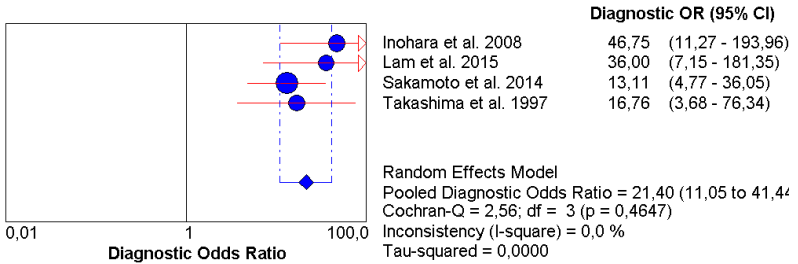
Covariável	N (estudos)	DOR (95% IC)	I <sup>2</sup>
<b>Continentes</b>			
Ásia	4	21,40 (11,05-41,44)	0%
Américas	2	11,36 (4,20-30,70)	11%
Europa	7	39,45 (11,79-132,03)	61,7%
<b>Localização do tumor</b>			
Glândula Parótida	11	23,48 (11,91-46,29)	50,4%
Glândulas Salivares	2	34,11 (9,60-121-10)	0%
<b>Geral</b>	13	23,98 (13,26-43,37)	43,2%

Fonte: Do Autor

Na análise de Sensibilidade por Continente e Localização do Tumor (Tabela 18, Figura 27 e Figura 28) para a RNM Tradicional, observa-se diminuição da heterogeneidade apresentada nos estudos realizados na Ásia (I<sup>2</sup> diminuiu de 43,2% para 0%) e Américas (I<sup>2</sup>

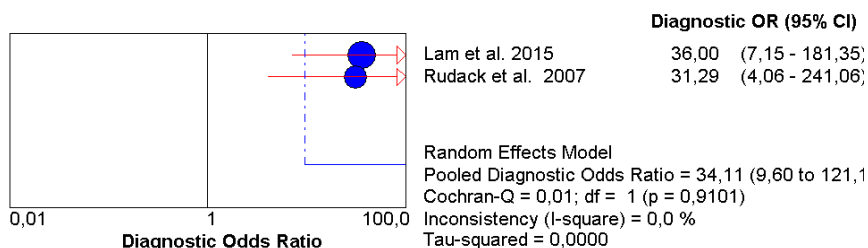
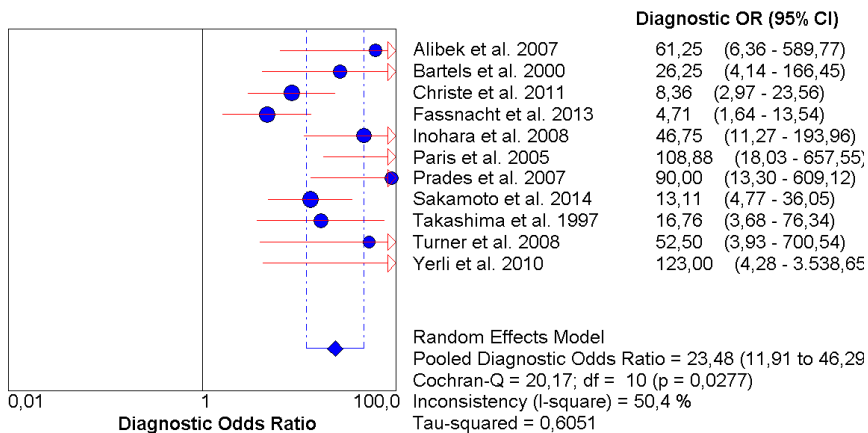
diminuiu de 43,2% para 0%) e com localização do tumor nas Glândulas Salivares ( $I^2$  diminuiu de 43,2% para 0%).

Figura 27 – Análise de sensibilidade por Continente - Ásia (a) / Américas (b) / Europa (c) da RNM Tradicional



Fonte: Do Autor

Figura 28 – Análise de sensibilidade por Localização do tumor- Glândula Parótida (a) / Glândulas Salivares (b) da RNM Tradicional



Fonte: Do Autor

## 5 DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática que avaliou a acurácia da RNM no diagnóstico do câncer bucal. Os resultados obtidos neste estudo mostraram que o exame em análise apresentou boa acurácia por meio da análise da DOR (30,7 - RNM DW; 48,1 - RNM DCE; e 23,9 RNM Tradicional) e da área da curva SROC (0,91 - RNM DW; 0,93 - RNM DCE; e 0,89 RNM Tradicional). Aliado a isso, o exame não é invasivo, por conseguinte, pode ser utilizado para auxiliar no diagnóstico do câncer bucal, bem como na preservação desta patologia e no auxílio do planejamento de intervenções cirúrgicas

Em um mapeamento da disponibilidade do serviço de RNM no estado de Santa Catarina averiguou-se que o SUS dispõe de 53 aparelhos de RNM, sendo que 5 equipamentos encontram-se na macrorregião Grande-Oeste, 6 no Meio-Oeste, 9 no Vale do Itajaí, 5 na Foz do Itajaí, 8 na Grande Florianópolis, 7 no Sul, 5 no Nordeste, 4 no Planalto Norte e 4 na Serra Catarinense. Vale ressaltar que dos 7 equipamentos de RNM disponíveis na macrorregião Sul, 3 estão na cidade de Criciúma, local deste estudo<sup>101</sup>. Há, basicamente, duas portas de acesso aos exames pelo SUS, uma delas é nas urgências e emergências, no atendimento a pessoas vítimas de traumas, que precisam de exames detalhados, ou que tenham problemas neurológicos. Por se tratar de situações de urgência e emergência, os exames são feitos com maior rapidez, dependendo das necessidades dos pacientes. Outro meio de acesso ao exame é pela Atenção Básica, na qual o médico pode solicitar o agendamento de uma RNM em uma das unidades de média e alta complexidade do município, ou de cidades da região, incluindo a mais próxima, no caso de não haver o serviço na cidade de origem do paciente<sup>102</sup>.

A RNM para auxílio no diagnóstico de Câncer Oral, ainda não é utilizada no SUS, sendo, portanto, o único método diagnóstico a biópsia. Uma possível explicação para a não utilização da RNM como auxiliar em diagnósticos de Câncer Bucal, deve-se ao planejamento orçamentário, visto que o custo ainda elevado deste exame dificulta sua utilização para complementar o diagnóstico de Câncer Bucal no sistema de saúde. A RNM DW tem custo unitário no SUS de R\$ 268,75, a RNM DCE R\$ 330,00 e a RNM Tradicional R\$ 268,75, enquanto uma biópsia apresenta o custo de R\$ 25,83<sup>102</sup>.

Apesar do alto custo do associado à realização da RNM, atualmente, os preços estão diminuindo e os aparelhos já estão disponíveis no SUS<sup>103-105</sup>. Conforme previamente elucidado a RNM é

superior no diagnóstico de tecidos moles associados a lesão e para tumores pequenos<sup>103-105</sup>.

O Câncer Oral representa cerca de 1% a 2% de todos os cânceres. A maioria dos cânceres orais consiste em carcinomas de células escamosas, sendo que os tipos de cânceres restantes incluem tumores malignos da glândula salivar, sarcomas de tecidos moles e dos ossos maxilares, melanoma, tumores malignos, tumores malignos odontogênicos e metástases de tumores localizadas em outras partes do corpo<sup>106</sup>. Nesse contexto, a estimativa para o Brasil, no biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), ocorrerão no período acima cerca de 420 mil casos novos de câncer.

O perfil epidemiológico observado assemelha-se ao da América Latina e do Caribe, onde os cânceres de próstata em homens, e mama em mulheres serão os mais frequentes. Sem contar os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais incidentes em homens serão próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%), destacando a cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) figurarão entre as maiores incidências<sup>13</sup>.

Em relação às áreas do lábio e cavidade oral, o Câncer Bucal tem-se destacado entre os tumores de cabeça e pescoço, devido à sua alta taxa de incidência e mortalidade, além de ser geralmente associado a um diagnóstico tardio<sup>106-108</sup>. Constituinto um problema de Saúde Pública, particularmente nos países em desenvolvimento, destacando-se o Brasil<sup>1, 109</sup>.

Destarte, é fundamental que o Cirurgião-Dentista esteja apto a orientar, prevenir e diagnosticar as neoplasias orais no momento adequado, sem que haja atrasos desnecessários no encaminhamento para o tratamento oncológico que possam implicar em maior morbidade e mortalidade dos pacientes<sup>107</sup>.

Contribuindo com o raciocínio acima, a imagenologia desempenha um importante papel na definição da extensão das lesões cancerígenas e para um bom planejamento terapêutico. A precisão da avaliação da imagem depende muito da experiência e competência dos radiologistas, que precisam estar familiarizados com a anatomia e patologia desta região e os detalhes clínicos do paciente, de forma a determinar o correto estadiamento do tumor<sup>110</sup>.

A RNM é a técnica que apresenta melhor qualidade de imagem para tecidos moles, sem a utilização de radiação ionizante e sem riscos

biológicos conhecidos<sup>35, 111-113</sup>. Possibilita ainda a realização de estudos multiplanares (axial, coronal e sagital), bem como a promoção de imagens com alta definição anatômica. A pequena espessura de seus cortes admite a visualização de lesões estruturais milimétricas. Os atuais aparelhos de RNM, para uso clínico, determinam campos magnéticos Tesla de 0,2 a 3,0 T. Sendo que a proporção do tamanho do campo magnético é diretamente proporcional a definição das imagens obtidas e a possibilidade de uso de aplicativos (softwares) adicionais<sup>114</sup>.

Alguns autores observam ainda que o emprego de exames de imagem em neoplasias malignas de cabeça e pescoço tem aumentado muito nos últimos anos, com o desenvolvimento de métodos modernos, ou de última geração<sup>34</sup>. Outras modalidades de exames por imagem, como a tomografia computadorizada, ultrassonografia, imagem por ressonância magnética, cintilografia óssea e Positron Emission Tomography (PET) devem complementar o exame clínico para avaliar a localização primária, extensões e invasão de estruturas adjacentes<sup>35</sup>.

Apesar de limitações em pacientes com insuficiência renal, anemia hemolítica, anemia falciforme, gravidez, lactantes, distúrbios respiratórios, asma e história pregressa de alergia à substância do meio de contraste, a RNM se constitui como bom método auxiliar para o diagnóstico de tumores<sup>63, 65, 115, 116</sup>.

O emprego da RNM DW vem sendo descrito na literatura em diferentes estudos, incluindo os que avaliam a capacidade de identificação de lesões teciduais isquêmicas do cérebro, com a capacidade de detectar mínimas alterações, muitas vezes antecedendo o surgimento das alterações morfológicas<sup>117</sup>. A RNM DW pode ser aplicada também na avaliação de outros tipos de lesões cerebrais, incluindo processos neoplásicos, inflamatórios, infecciosos e neurodegenerativos<sup>117</sup>.

Já a RNM DCE tem suas indicações voltadas para a análise quantitativa e qualitativa dinâmica do contraste e pode ser útil na diferenciação dos tumores benignos e malignos do sistema musculoesquelético<sup>43, 118</sup>.

Por sua vez, a RNM Tradicional é mais indicada para visualizar as estruturas teciduais, bem como para fazer o reconhecimento de áreas tumorais, além de ser utilizada para realizar o acompanhamento de pacientes oncológicos e no planejamento pré-operatório para diversas patologias, entre elas os tumores malignos<sup>47</sup>.

Mediante as reflexões supracitadas, evidencia-se a diferença entre as RNM, e por este motivo a discussão apresentada a seguir foi dividida por tipo de RNM.

Dentre os 24 estudos que foram avaliados nesta Revisão Sistemática pode-se evidenciar a capacidade das RNM em diagnosticar tumores malignos em pacientes com suspeita de Câncer Oral, com boa sensibilidade e especificidade.

Nossa pesquisa possibilitou a extração de dados de estudos de acurácia diagnóstica retrospectivos. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi muito alta, embora algumas questões do QUADAS- 2<sup>66,67</sup> tiveram avaliação negativa ou não apresentada pelos autores dos estudos originais.

Utilizamos o modelo bivariados nas análises de sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança, e DOR (com IC 95%), que considera a variabilidade intra e entre estudos. As diretrizes mais atuais sugeridas pela Cochrane para elaboração de Revisões Sistemáticas de Estudos de Testes de Acurácia Diagnóstica foram utilizadas<sup>51, 57, 67, 69, 72</sup>.

## 5.1 RNM DW

Recentemente, a RNM DW tem sido proposta como um método sensível para a resposta ao tratamento e monitoramento em câncer de cabeça e pescoço<sup>119</sup>. Por conseguinte, a RNM DW vem sendo utilizada em variados estudos como exame teste para diagnóstico de diferentes patologias cerebrais<sup>120, 121</sup>. Além disso, também tem sido aplicada para estudos da medula espinhal e da coluna vertebral<sup>122</sup>, fígado<sup>123</sup>, rins e vias urinárias<sup>124</sup>.

O mecanismo biofísico de RNM DW baseia-se no movimento de translação microscópica aleatória de moléculas de água nos tecidos biológicos, e a magnitude deste movimento é caracterizada pelo seu ADC<sup>125</sup>. O movimento Browniano de moléculas de água é impedido pela embalagem celular, organelas intracelulares, membranas celulares e macromoléculas presentes nos vários compartimentos de tecido. A variação em valores ADC reflete a alteração e redistribuição de moléculas de água entre os compartimentos intracelular e extracelular de um tecido<sup>125</sup>.

A seu favor a RNM DW apresenta a vantagem particular de não necessitar de meios de contraste intravenosos, permitindo assim a sua utilização em casos específicos, como por exemplo, em pacientes com função renal reduzida<sup>126</sup>.

Em nosso estudo verificou-se, no geral, alta heterogeneidade nos resultados associados à sensibilidade, especificidade, razão de

verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa e DOR da RNM DW. Uma possível causa para que tenha ocorrido essa heterogeneidade é a diferença na quantidade de T utilizado nos estudos de RNM DW, sendo que sete estudos utilizaram 1,5T em seus exames, um estudo utilizou 3T em seus exames e um estudo não informou a quantidade de T utilizado, sendo que a quantidade de T utilizado na RNM está diretamente ligado a qualidade de imagem obtida pelo exame, bem como a riqueza em detalhes do mesmo. Padhani et al.<sup>125</sup> relatam que não foram ainda estabelecidas normas aceitas para os métodos de medição ou análise da RNM DW, e os protocolos de análise das imagens sugeridos por diferentes empresas variam significativamente, inclusive em casos do mesmo fabricante, os métodos podem ser alterados por atualizações<sup>123</sup>.

A sensibilidade global obtida como resultado em nosso estudo foi de 76,4% (IC 95%: 67,3%-83,9%). Confirmando este achado, um estudo de acurácia realizado no Japão em 2001, encontrou sensibilidade de 83%. Apenas ressaltando que no estudo de Wang et al.<sup>127</sup> foi utilizado a RNM DW para avaliação de lesões de cabeça e pescoço<sup>127</sup>.

De acordo com nossos resultados, a especificidade global de 91,3% (IC 95%: 87,3%-94,4%). Este achado corrobora com os resultados de um estudo de acurácia realizado na Bélgica em 2009 que obteve o resultado de 97% de especificidade na diferenciação entre tumores malignos e benignos (em cabeça e pescoço), utilizando a RNM DW<sup>126</sup>. Fato este que pode ser explicado, pois o estudo visou diferenciar tumores benignos e malignos o que segundo a literatura tem uma excelente especificidade quando se utiliza RNM DW, porém este estudo não comparou o número de acertos da RNM DW com o padrão ouro, a biópsia<sup>126</sup>.

Uma revisão sistemática realizada por Li et al.<sup>128</sup> avaliou a capacidade da RNM DW em diagnosticar metástases tumorais pelo corpo em um total de 1067 pacientes. Os resultados obtidos foram de 89,7% para a sensibilidade global, e 95,4% para especificidade global. Foi relatada também a presença de heterogeneidade, a qual foi explicada pelos diferentes locais dos tumores, pela potência em T utilizada em cada RNM DW, pelos dados das lesões e dos pacientes e também pelos diferentes tipos de lesão primária. É importante ressaltar que a heterogeneidade também se fez presente em nosso estudo, tendo como possível causa os cofatores supracitados<sup>128</sup>.

Sumi et al.<sup>129</sup> e Abdel et al.<sup>130</sup> concluíram que a RNM DW mostrou-se útil na diferenciação entre os nodos linfáticos malignos e benignos com sensibilidades que variaram de 52% a 98% e



especificidades variando de 88% a 97% embora com diferentes limiares de ADC<sup>129, 130</sup>, ressaltando que diferentes tecidos apresentam intensidade de sinal e ADC próprios, considerando suas particularidades estruturais<sup>42, 117</sup>. Não existe consenso sobre o melhor conjunto de valores que deveria ser ajustado como parâmetro para cada tumor e local, e nem de que forma os dados obtidos devem ser analisados, características que podem influenciar diretamente no valor do ADC<sup>123</sup>.

Quando a análise limita-se a tumores malignos, alguns autores sugerem um valor de ADC de  $0,84 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  ou menos pode ser utilizado para alcançar a precisão mais elevada de 86% para discriminar linfomas malignos a partir de carcinomas, com 92% de sensibilidade, 83% de especificidade, 67% de valor preditivo positivo, e 97% de valor preditivo negativo<sup>127</sup>. Quando um valor de ADC de  $1,38 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  for usado como um valor limite para a diferenciação maligna de linfonodos benignos, os melhores resultados são obtidos com uma precisão de 96%, sensibilidade de 98%, especificidade de 88%, valor preditivo positivo de 98,5% e valor preditivo negativo de 83,7%<sup>130</sup>.

Com relação ao valor da DOR encontrado em nosso estudo, obtivemos a importância de 30,7 (IC 95%: 12,7-74,3). Em contrapartida, no estudo de Bondt et al.<sup>131</sup> o valor encontrado para a DOR em análise de nódulos linfáticos de cabeça e pescoço foi de 4,4%. Em seu estudo, os autores avaliaram nódulos linfáticos de tamanho bastante reduzidos (predominantemente menores que 10mm), e esta condição pode ter interferido diretamente no resultado da DOR, o que pode explicar, em parte, as discordâncias de resultados<sup>131</sup>.

## 5.2 RNM DCE

A RNM DCE é uma modalidade de imagem promissora para a avaliação de parâmetros microvasculares da perfusão tecidual e, conseqüentemente, a hipóxia<sup>132</sup>.

Esta é uma técnica radiográfica não invasiva, que fornece informações sobre o meio ambiente microvascular apresentado em lesões cancerosas por meio da análise da cinética do agente de contraste<sup>133</sup>.

Tal exame de imagem apresenta potencial para ser utilizado na detecção e caracterização de tumores<sup>134</sup> bem como na orientação para o planejamento do tratamento, na previsão inicial de respostas ao tratamento e avaliação dos resultados do tratamento<sup>133</sup>.

A aquisição da imagem dinâmica é obtida a partir de um infiltrado intravenoso de pequeno peso molecular baseado em gadolínio.

As imagens são resultantes das alterações na intensidade do sinal de biomarcadores microvasculares, podendo então ser analisadas<sup>135</sup>.

Lee et al.<sup>133</sup> em seu estudo de acurácia diagnóstica, concluíram que a RNM DCE apresentou relevância clínica auxiliar na diferenciação de diferentes tipos de tumores de cabeça e pescoço<sup>133</sup>.

Nos sete estudos que avaliaram a RNM DCE o número de amostras por estudo variou de 29 até 98 pacientes avaliados. Nestes estudos os dados foram obtidos entre os anos de 1998 e 2012. Em cinco estudos os dados foram coletados em hospitais, em um estudo os dados foram obtidos em uma Universidade e um estudo não informou o local de coleta, e a população alvo destas pesquisas foi obtida por livre demanda de pacientes que procuraram pelo serviço odontológico.

Verificou-se alta heterogeneidade nos resultados associados à sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa e DOR no uso da RNM DCE. Uma possível explicação resulta que tenha ocorrido essa heterogeneidade, são os diferentes sítios em que as lesões de câncer estavam localizadas nos estudos de RNM DCE, sendo que em quatro estudos a localização do câncer foi em glândula salivar, em um estudo a localização foi em palato, em outro estudo a localização foi em língua e um estudo não especificou a localização do câncer.

Em relação à sensibilidade o valor obtido como resultado em nosso estudo foi 84,0% (IC 95%: 76,2% - 90,1%), a especificidade foi de 89,5% (IC 95%: 84,7% - 93,2%), já a razão de verossimilhança positiva foi de 7,2% (IC 95%: 3,1% - 16,5%), a verossimilhança negativa foi de 0,22% (IC 95%: 0,14% - 0,37%) e por fim o valor obtido na DOR foi de 48,1% (IC 95%: 22,4% - 103,2%).

Na revisão sistemática executada por Wu et al.<sup>136</sup>, foi comparado o desempenho diagnóstico da RNM DCE com outros exames por imagem como tomografias e ultrassom para o câncer de cabeça e pescoço. Os resultados obtidos revelaram, sensibilidade de 76%, especificidade de 86%, razão de verossimilhança positiva de 54,7%, e razão de verossimilhança negativa de 2,8%<sup>136</sup>.

Em um estudo prospectivo, Bolzoni et al.<sup>137</sup> avaliaram por meio de RNM DCE o envolvimento mandibular por câncer, resultando em 93% de sensibilidade e 93% de especificidade, respectivamente<sup>137</sup>.

Lam et al.<sup>87</sup> em seu estudo, a fim de identificar tumores de glândulas salivares a partir de RNM DCE obtiveram sensibilidade de 79%, especificidade de 95% e acurácia de 91%, valores estes semelhantes aos encontrados em nosso estudo<sup>87</sup>.

Em contrapartida, o estudo de Yabuuchi et al.<sup>138</sup> que avaliou a acurácia da RNM DCE para diagnosticar tumores em glândula parótida apresentou sensibilidade, especificidade e acurácia de 71%, 86%, e 82%. As diferenças apresentadas possivelmente sejam explicadas, pois o estudo de Yabuuchi et al.<sup>138</sup> avaliou apenas o câncer em glândulas parótidas, enquanto em nosso estudo foram avaliadas lesões de câncer em diferentes sítios da cavidade oral<sup>138</sup>.

Lee et al.<sup>133</sup> utilizaram a RNM DCE para diferenciar carcinomas de células escamosas, carcinomas indiferenciados e linfomas. Tal estudo mostrou diferenças significativas na diferenciação de carcinomas indiferenciados e carcinomas de células escamosas e carcinomas indiferenciados e linfoma, mas não apresentou diferença significativa entre carcinomas de células escamosas e linfoma. A acurácia foi de 78% (sensibilidade de 68% e especificidade de 88%) para distinguir carcinomas indiferenciados e carcinomas de células escamosas, é de 97% (sensibilidade de 100% e especificidade de 88,5%) para distinguir carcinomas indiferenciados e linfoma<sup>133</sup>. Os autores concluem que existem diferenças nos exames da RNM DCE que mostram potencial para distinguir carcinomas indiferenciados de carcinomas de células escamosas ou linfoma<sup>133</sup>.

Da mesma forma, Asaumi et al.<sup>139</sup> tentaram diferenciar linfomas malignos (17 casos) de carcinomas de células escamosas (30 casos), utilizando RNM DCE. O resultado encontrado foi uma diferença significativa na diferenciação entre os tipos supracitados<sup>139</sup>.

Em desacordo com os resultados encontrados em nosso estudo, Choi et al.<sup>140</sup> que utilizaram RNM DCE para detectar recidiva local em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, obtiveram como resultado uma alta acurácia diagnóstica. As análises revelaram sensibilidade de 100% (IC 95%: 73,5%-100,0%) especificidade de 83,3% (IC 95%, 51,6%-97,9%), e acurácia de 91,7%. Uma justificativa para tal desacordo nos achados sugere que Choi et al. avaliaram apenas casos de recidiva de câncer, e em nosso estudo avaliamos a acurácia para o diagnóstico primário de Câncer Oral<sup>140</sup>.

### 5.3 RNM TRADICIONAL

A RNM tem demonstrado papel de destaque no estabelecimento da origem, localização e limites de lesões. As radiografias convencionais são limitadas, sendo úteis apenas para a triagem de lesões adjacentes a tecidos mineralizados. A ressonância magnética é uma

técnica que oferece alta definição dos tecidos moles, permitindo a diferenciação entre patologias e uma melhor distinção entre a lesão e os tecidos adjacentes. A RNM não utiliza radiação ionizante, sendo um dos exames mais indicados para diagnóstico de lesões tumorais<sup>141-147</sup>.

Verificou-se no geral, alta heterogeneidade nos resultados associados à sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa e DOR da RNM Tradicional avaliada em nossa metanálise que pode ter-se apresentado pelos diferentes tipos de câncer avaliados, diferentes sítios de lesão, diferentes calibrações utilizadas na RNM Tradicional e também a falta de alguns dados relacionados à doença e ou paciente apresentados pelos estudos.

Para esta modalidade de exame a sensibilidade encontrada em nosso estudo foi de 72,5% (IC 95%: 66,4%-78,0%) e a especificidade foi de 86,6% (IC 95%: 84,0%-88,9%). Em consonância com esses achados, o estudo de Wu et al., realizado na China, apontou sensibilidade e especificidade da RNM para a detecção de câncer em linfonodos cervicais de 76% (IC 95%: 70%-82%) e 86% (IC 95%: 73%-93%), respectivamente<sup>136</sup>.

Em sua revisão sistemática, Li et al.<sup>148</sup> avaliaram doze estudos com um total de 476 pacientes, e encontraram sensibilidade global de 77,9%, e especificidade global de 82,3% no que diz respeito a acurácia da RNM Tradicional no diagnóstico de invasão mandibular por tumores malignos, já a razão de verossimilhança positiva foi global de 34,4, a razão de verossimilhança negativa global foi 2,8 e DOR foi de 25,7<sup>148</sup>.

Outra metanálise mostrou que com o diagnóstico de envolvimento mandibular por Câncer Oral, a RNM Tradicional teve sensibilidade global de 78% e especificidade global de 83%, a razão de verossimilhança positiva global de 38,0, a razão de verossimilhança negativa global de 2,8 e a DOR global de 28,9, sendo todos estes valores bastante afins com os encontrados em nosso estudo<sup>56</sup>.

Alguns autores<sup>136</sup> afirmam ainda que a RNM apresenta bom desempenho diagnóstico para a detecção de metástases linfáticas em pacientes com carcinoma de células escamosas em cabeça e pescoço<sup>136</sup>.

Adams et al.<sup>149</sup> em seu estudo, identificaram a capacidade da RNM em diagnosticar metástases linfáticas, apresentando sensibilidade de 80% e especificidade de 79%, valores estes que também corroboram com os valores que encontramos.

Em concordância, Souren et al.<sup>150</sup> utilizaram RNM para detectar metástases em linfonodos de pacientes com carcinoma de células escamosas na região da boca e orofaringe. Os resultados do estudo de imagiologia foi comparado com a histopatologia (biópsia). A

sensibilidade da RNM Tradicional foi de 83%, e a especificidade foi de 76%<sup>150</sup>.

A fim de avaliar a RNM para a detecção do adenoma pleomórfico submandibular, Kashiwagi et al.<sup>151</sup> obtiveram como resultados valores muito semelhantes, com sensibilidade e especificidade de 85,7% e 90,9% respectivamente<sup>151</sup>.

Em se tratando de tumores em glândulas salivares, um estudo<sup>90</sup> comparou o valor diagnóstico da citologia por agulha fina e RNM para a predição de malignidade em tumores de parótida. O estudo comparou os resultados da citologia e RNM com relatórios histológicos. A sensibilidade, especificidade e acurácia para detectar lesões malignas foram 87%, 94% e 93%, respectivamente para RNM, 81%, 95% e 92%, respectivamente, para citologia 100%, 88% e 91%, respectivamente, para ambos os métodos combinados. Nos achados do estudo em questão, a RNM mostrou-se mais eficiente devido a taxa muito baixa de pacientes sem determinação da malignidade do seu tumor, enquanto a citologia adquire uma melhor informação histológica. Combinando ambos os exames, pode-se reduzir o número de falsos negativos em detrimento do valor preditivo positivo<sup>90</sup>.

Contudo, nossos resultados estão em desacordo com os achados de Ban et al.<sup>152</sup> Os quais avaliaram a acurácia da RNM na detecção de malignidade em glândulas salivares, com sensibilidade de 78% e especificidade de 44%<sup>152</sup>.

Outro estudo, realizado nos Estados Unidos da América no ano de 2014, também resultou achados que vão de encontro aos nossos resultados<sup>153</sup>. Os autores avaliaram a possibilidade de validar um algoritmo de RNM altamente específico para identificação confiável de adenoma pleomórfico entre os tumores primários da glândula parótida. A RNM teve sensibilidade de 43,9% (IC 95%: 28,8%-60,1%) e especificidade de 95,1% (IC 95%: 85,6%-98,7%) para o adenoma pleomórfico<sup>153</sup>. Uma hipótese para tal diferença seria que os exames foram selecionados somente pelos que obtiveram melhores resultados, já em nosso estudo todos os resultados foram incluídos na metanálise.

Nossos achados revelaram razão de verossimilhança positiva de 6,51 (IC 95%: 3,82-11,08), razão de verossimilhança negativa de 0,33 (IC 95%: 0,23-0,48), e DOR global, foi de 23,98 (IC 95%: 13,26-43,37) para RNM Tradicional. Em acordo com nossos achados Wu et al.<sup>136</sup>, obtiveram razão de verossimilhança positiva de 5,47 (IC 95%: 2,69-11,11) e razão de verossimilhança negativa de 0,28 (IC 95%: 0,21-0,36)<sup>136</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

Considerando a importância de oferecer assistência integral aos usuários do SUS e tendo em vista a necessidade de confirmação diagnóstica de casos clínicos de Câncer Bucal, auxílio no pré-tratamento e também o controle evolutivo dos pacientes que já foram diagnosticados com a doença, esta revisão sistemática apresentou a avaliação da acurácia da ressonância magnética no diagnóstico do câncer de boca, sendo este um método sensível para este fim. Os três tipos de RNM analisados (RNM DW, RNM DCE e RNM Tradicional) apresentaram resultados associados a boa acurácia se comparados à biópsia.

A Ressonância Nuclear Magnética DCE apresentou maior acurácia para diagnóstico de Câncer Bucal em relação as demais (seguida pela RNM DW e RNM Tradicional), apresentando-se como método não invasivo e acurado de apoio ao diagnóstico de câncer de boca. Assim, a Ressonância Magnética apresenta-se como boa alternativa no que diz respeito à Saúde Coletiva, pelo fato desse exame estar disponível no SUS, podendo ser utilizado em pacientes que estejam em acompanhamento e também para uma precisa delimitação da lesão.

No entanto, a variabilidade nos métodos de RNM disponíveis tem dificultado a escolha para a utilização clínica da RNM até agora, sendo este um viés apresentado nos estudos, os quais não padronizam o tipo RNM em suas análises.

Os estudos incluídos também apresentaram, heterogeneidade possivelmente associada à variação do campo magnético Tesla utilizado na RNM tradicional, e critérios de malignidade.

Assim, mediante os achados apresentados nessa pesquisa, e considerando a importância do tratamento precoce e do rastreamento, e que a melhor qualidade da assistência de saúde resulta em melhores taxas de sobrevida, melhor qualidade de vida para o paciente com Câncer Bucal, e possibilita ainda a diminuição de biópsias desnecessárias, sugerimos estudos piloto do uso da RNM, em especial a RNM DCE como auxiliar no pré-tratamento e acompanhamento dos pacientes com câncer de boca no SUS, como exame complementar à biópsia.

## REFERÊNCIAS

1. INCA. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. In: Coordenação de Prevenção e Vigilância, editor. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2011.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int j cancer*. 2010;127(12):2893-917.
3. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *Ca cancer j clin*. 2002;52(4):195-215.
4. Scully C, Porter S. Swellings and red, white, and pigmented lesions. *BMJ*. 2000;321(7255):225-8.
5. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncol*. 2009;45(4-5):309-16.
6. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. *Eur j cancer prev*. 2004;13(2):139-42.
7. Campos GWS. Saúde pública e saúde coletiva: campo e núcleo de saberes e práticas. *Cienc saúde coletiva*. 2000;5:219-30.
8. Daher GCA, Pereira GA, Oliveira ACDA. Características epidemiológicas de casos de câncer de boca registrados em hospital de Uberaba no período 1999-2003: um alerta para a necessidade de diagnóstico precoce. *Rev bras epidemiol*. 2008;11:584-96.
9. Holmes LJ, Vignes-Kendrick M, Slomka J, Mahabir S, Beeravolu S, Emani SR. Is dental care utilization associated with oral cavity cancer in a large sample of community-based United States residents? *Community dent oral epidemiol*. 2009;37(2):134-42.
10. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head neck oncol*. 2007;29(8):779-92.
11. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral dis*. 2000;6(2):65-74.
12. Sturgis EM. A review of social and behavioral efforts at oral cancer preventions in India. *Head neck oncol*. 2004;26(11):937-44.

13. INCA. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. In: Coordenação de Prevenção e Vigilância, editor. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2015.
14. Dedivitis RA, França CM, Mafra ACB, Guimarães FT, Guimarães AV. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev bras otorrinolaringol.* 2004;70:35-40.
15. Guerra MR, Gallo CdM, Mendonça G, Silva G. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev bras cancerol.* 2005;51(3):227-34.
16. Falcão MML, Alves TDB, Freitas VS, Coelho TCB. Conhecimento dos cirurgiões-dentistas em relação ao câncer bucal. *RGO.* 2010;58(1):27-33.
17. Cancela MC, Voti L, Guerra-Yi M, Chapuis F, Mazuir M, Curado MP. Oral cavity cancer in developed and in developing countries: Population-based incidence. *Head neck.* 2010;32(3):357-67.
18. Fontes KBFC, Cunha KSG, Rodrigues FR, Silva LE, Dias EP. Concordance between cytopathology and incisional biopsy in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Braz oral res.* 2013;27(2):122-7.
19. Lima AAS, França BHS, Ignácio SA, Baioni CS. Conhecimento de alunos universitários sobre câncer bucal. *Rev bras cancerol.* 2005;51(4):283-8.
20. Siqueira FV, Nahas MV, Facchini LA, Silveira DS, Piccini RX, Tomasi E, et al. Aconselhamento para a prática de atividade física como estratégia de educação à saúde Counseling for physical activity as a health education strategy. *Cad saúde pública.* 2009;25(1):203-13.
21. Almeida FCS, Silva DP, Amoroso MA, Dias RB, Crivello Junior O, Araújo ME. Popularização do autoexame da boca: um exemplo de educação não formal - Parte II. *Cienc saúde coletiva.* 2011;16:1589-98.
22. Sciubba JJ. Oral cancer and its detection. History-taking and the diagnostic phase of management. *J am dent assoc.* 2001;132 Suppl:12S-8S.
23. Eriksson AT, Corcuera MM, Trapero JC, Sanchez JC, Martinez AB. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med oral patol oral cir bucal.* 2009;14(5):E210-6.



24. Acha A, Ruesga MT, Rodríguez MJ, Martínez PMA, Aguirre JM. Applications of the oral scraped (exfoliative) cytology in oral cancer and precancer. *Med oral patol oral cir bucal*. 2005;10(2):95-102.
25. Mota-Ramirez A, Silvestre FJ, Simo JM. Oral biopsy in dental practice. *Med oral patol oral cir bucal*. 2007;12(7):E504-10.
26. Epstein JB, Zhang L, Rosin M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J can dent assoc*. 2002;68(10):617-21.
27. Silveira ÉJD, Lopes MFF, Silva LMM, Ribeiro BF, Lima KC, Queiroz LMG. Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. *J bras patol med lab*. 2009;45(3):233-8.
28. Mehrotra R, Gupta DK. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head neck oncol*. 2011;3:33.
29. Abdo EN, Garrocho AA, Barbosa AA, Oliveira EL, França-Filho L, Negri SLC, et al. Time elapsed between the first symptoms, diagnosis and treatment of oral cancer patients in Belo Horizonte, Brazil. *Med oral patol oral cir bucal*. 2007;12(7):469-73.
30. Gomez I, Warnakulasuriya S, Centelles PIV, Jornet PL, Cunqueiro MS, Dios PD, et al. Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? *Oral dis*. 2010;16(4):333-42.
31. Horowitz A. Perform a death-defying act: The 90-second oral cancer examination. *J am dent assoc*. 2001;132:36S-40S.
32. Wade J, Smith H, Hankins M, Llewellyn C. Conducting oral examinations for cancer in general practice: what are the barriers? *Fam pract*. 2010;27(1):77-84.
33. Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int j oral maxillofac surg*. 2005;34(5):521-7.
34. Prehn RB, Pasic TR, Harari PM, Brown WD, Ford CN. Influence of computed tomography on pretherapeutic tumor staging in head and neck cancer patients. *Otolaryngol head neck surg*. 1998;119(6):628-33.

35. Lenz M, Greess H, Baum U, Dobritz M, Kersting-Sommerhoff B. Oropharynx, oral cavity, floor of the mouth: CT and MRI. *Eur j radiol.* 2000;33(3):203-15.
36. Weber AL, Romo L, Hashmi S. Malignant tumors of the oral cavity and oropharynx: clinical, pathologic, and radiologic evaluation. *Neuroimaging clin n am.* 2003;13(3):443-64.
37. Chikui T, Yuasa K, Inagaki M, Ohishi M, Shirasuna K, Kanda S. Tumor recurrence criteria for postoperative contrast-enhanced computed tomography after surgical treatment of oral cancer and flap repair. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod.* 2000;90(3):369-76.
38. Hayashi T, Tanaka R, Taira S, Koyama J-i, Katsura K, Kobayashi F. Non-contrast-enhanced CT findings of high attenuation within metastatic cervical lymph nodes in patients with stage I or II tongue carcinoma during a follow-up period. *Ajnr am j neuroradiology.* 2003;24(7):1330-3.
39. King AD, Tse GM, Yuen EH, To EW, Vlantis AC, Zee B, et al. Comparison of CT and MR imaging for the detection of extranodal neoplastic spread in metastatic neck nodes. *Eur j radiol.* 2004;52(3):264-70.
40. White SC, Pharoah M. *Radiologia oral: fundamentos e interpretação*: Elsevier Health Sciences; 2007.
41. Hagiwara M, Nusbaum A, Schmidt BL. MR assessment of oral cavity carcinomas. *Magn reson imaging clin n am.* 2012;20(3):473-94.
42. Padhani AR. Diffusion magnetic resonance imaging in cancer patient management. *Semin radiat oncol.* 2011;21(2):119-40.
43. Costa FM, Vianna EM, Domingues RC, Setti M, Meohas W, Rezende JF, et al. Espectroscopia de prótons e perfusão por ressonância magnética na avaliação dos tumores do sistema musculoesquelético. *Radiol bras.* 2009;42:215-23.
44. Harry VN, Semple SI, Parkin DE, Gilbert FJ. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet oncol.* 2010;11(1):92-102.
45. Kwee TC, Takahara T, Klomp DW, Luijten PR. Cancer imaging: novel concepts in clinical magnetic resonance imaging. *J intern med.* 2010;268(2):120-32.

46. Zweifel M, Padhani AR. Perfusion MRI in the early clinical development of antivascular drugs: decorations or decision making tools? *Eur j nucl med mol imaging*. 2010;37 Suppl 1:S164-82.
47. Histed SN, Lindenberg ML, Mena E, Turkbey B, Choyke PL, Kurdziel KA. Review of functional/anatomical imaging in oncology. *Nucl med commun*. 2012;33(4):349-61.
48. Hermans R. Multidisciplinary symposium: head & neck cancer. *Cancer imaging*. 2005;5:52-7.
49. Coutinho ESF. *Metanálise in Medronho, Roberto A. Epidemiologia. Atheneu*. 2009:447-56.
50. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos diagnósticos de acurácia. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 3-5.
51. Leeflang MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann intern med*. 2001;149(12):889-97.
52. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann intern med*. 1997;126(5):376-80.
53. Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann intern med*. 1994;120(8):667-76.
54. BMJ. The Cochrane Collaboration. *BMJ*. 2013.
55. Sun J, Li B, Li CJ, Li Y, Su F, Gao QH, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco targets ther*. 2015;8:1291-313.
56. Li C, Yang W, Men Y, Wu F, Pan J, Li L. Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Mandibular Involvement from Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e112267.
57. Reitsma H, Rutjes A, Whiting P, Vlassov V, Leeflang M, Deeks J. Assessing Methodological Quality. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy The Cochrane Collaboration*; 2009.

58. Altman DG. Practical statistics for medical research. New York: Chapman and Hall: CRC press; 1991.
59. Maciel SSSV, Maciel WV, Vasconcelos WKS, Duarte-Filho ESD, Santos DF, Melo GM. Cânceres da boca e faringe em crianças e adolescentes brasileiros: um estudo descritivo. *Rev paul pediatri*. 2010;28(4):359-65.
60. Hage MCFNS, Iwasaki M. Imagem por ressonancia magnetica: principios basicos. *Ciênc rural*. 2009;39(4):1287-96.
61. Rumboldt Z, Day TA, Michel M. Imaging of oral cavity cancer. *Oral oncol*. 2006;42(9):854-65.
62. Coulthard A, Beveridge CJ, Potterton AJ. MRI in routine breast cancer follow-up: correlation with clinical outcome. *Clin radiol*. 1999;54(7):459-61.
63. Westbrook C, Kaut C. Ressonância magnética prática. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
64. Bontrager K. Imagem por Ressonância Magnética. 4 ed. Tratado de Técnica Radiológica e Base Anatômica: Guanabara Koogan; 1995.
65. Magalhães ACA. Ressonância magnética do sistema nervoso central. São Paulo: Atheneu; 1999.
66. Schueler S, Schuetz GM, Dewey M. The revised QUADAS-2 tool. *Ann intern med*. 2012;156(4):323.
67. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann intern med*. 2011;155(8):529-36.
68. Zamora J, Abairra V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *Bmc med res methodol*. 2006;6:31.
69. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J clin epidemiol*. 2005;58(10):982-90.
70. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control clin trials*. 1986;7(3):177-88.

71. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
72. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy*. London: The Cochrane Collaboration; 2010.
73. Deeks JJ, Morris JM. Evaluating diagnostic tests. *Baillieres clin obstet gynaecol*. 1996(10):613-30.
74. Knottnerus JA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. *J clin epidemiol*. 2003;56(11):1118-28.
75. Iared W, Valente O. Revisões sistemáticas de estudos de acurácia. *Diagn tratamento*. 2009;14(2):85-8.
76. Aghaghazvini L, Salahshour F, Yazdani N, Sharifian H, Kooraki S, Pakravan M, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for differentiation of major salivary glands neoplasms, a 3-T MRI study. *Dentomaxillo fac radiol*. 2015;44(2):20140166.
77. Ai S, Zhu W, Liu Y, Wang P, Yu Q, Dai K. Combined DCE- and DW-MRI in diagnosis of benign and malignant tumors of the tongue. *Front biosci (Landmark Ed)*. 2013;18:1098-111.
78. Alibek S, Zenk J, Bozzato A, Lell M, Grunewald M, Anders K, et al. The value of dynamic MRI studies in parotid tumors. *Acad radiol*. 2007;14(6):701-10.
79. Bartels S, Talbot JM, DiTomasso J, Everts EC, Andersen PE, Wax MK, et al. The relative value of fine-needle aspiration and imaging in the preoperative evaluation of parotid masses. *Head neck*. 2000;22(8):781-6.
80. Christe A, Waldherr C, Hallett R, Zbaeren P, Thoeny H. MR imaging of parotid tumors: typical lesion characteristics in MR imaging improve discrimination between benign and malignant disease. *Am j neuroradiol*. 2011;32(7):1202-7.
81. Eida S, Sumi M, Sakihama N, Takahashi H, Nakamura T. Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *Ajnr am j neuroradiology*. 2007;28(1):116-21.
82. İnci E, Hocaoglu E, Kiliçkesmez Ö, Aydın S, Cimilli T. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of parotid

gland tumors: is it a useful technique? *Turkiye klinikleri j med sci.* 2010;30(4):1339-45.

83. Fassnacht W, Schmitz S, Weynand B, Marbaix E, Duprez T, Hamoir M. Pitfalls in preoperative work-up of parotid gland tumours: 10-year series. *B-ent.* 2013;9(2):83-8.

84. Hisatomi M, Asaumi J, Yanagi Y, Unetsubo T, Maki Y, Murakami J, et al. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI in the salivary gland tumors. *Oral oncol.* 2007;43(9):940-7.

85. Inohara H, Akahani S, Yamamoto Y, Hattori K, Tomiyama Y, Tomita Y, et al. The role of fine-needle aspiration cytology and magnetic resonance imaging in the management of parotid mass lesions. *Acta otolaryngol.* 2008;128(10):1152-8.

86. Kato H, Kanematsu M, Watanabe H, Kajita K, Mizuta K, Aoki M, et al. Perfusion imaging of parotid gland tumours: usefulness of arterial spin labeling for differentiating Warthin's tumours. *Eur radiol.* 2015;25(11):3247-54.

87. Lam PD, Kuribayashi A, Imaizumi A, Sakamoto J, Sumi Y, Yoshino N, et al. Differentiating benign and malignant salivary gland tumours: diagnostic criteria and the accuracy of dynamic contrast-enhanced MRI with high temporal resolution. *Br j radiol.* 2015;88(1049):20140685.

88. Matsuzaki H, Yanagi Y, Hara M, Katase N, Hisatomi M, Unetsubo T, et al. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI for submucosal palatal tumors. *Eur j radiol.* 2012;81(11):3306-12.

89. Motoori K, Ueda T, Uchida Y, Chazono H, Suzuki H, Ito H. Identification of Warthin tumor: magnetic resonance imaging versus salivary scintigraphy with technetium-99m pertechnetate. *J comput assist tomogr.* 2005;29(4):506-12.

90. Paris J, Facon F, Pascal T, Chrestian MA, Moulin G, Zanaret M. Preoperative diagnostic values of fine-needle cytology and MRI in parotid gland tumors. *Eur arch otorhinolaryngol.* 2005;262(1):27-31.

91. Prades JM, Oletski A, Faye MB, Dumollard JM, Timoshenko AP, Veyret C, et al. [Parotid gland masses: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlations]. *Morphologie.* 2007;91(292):44-51.

92. Rudack C, Jörg S, Kloska S, Stoll W, Thiede O. Neither MRI, CT nor US is superior to diagnose tumors in the salivary glands—an extended case study. *Head face med.* 2007;3(1):1.

93. Sakamoto M, Iikubo M, Kojima I, Sasano T, Mugikura S, Murata T, et al. Diagnostic value of capsule-like rim enhancement on magnetic resonance imaging for distinguishing malignant from benign parotid tumours. *Int j oral maxillofac surg.* 2014;43(9):1035-41.
94. Sumi M, Nakamura T. Head and neck tumours: combined MRI assessment based on IVIM and TIC analyses for the differentiation of tumors of different histological types. *Eur radiol.* 2014;24(1):223-31.
95. Sumi M, Van Cauteren M, Sumi T, Obara M, Ichikawa Y, Nakamura T. Salivary gland tumors: use of intravoxel incoherent motion MR imaging for assessment of diffusion and perfusion for the differentiation of benign from malignant tumors. *Radiology.* 2012;263(3):770-7.
96. Takashima K, Tateda K, Matsumoto T, Iizawa Y, Nakao M, Yamaguchi K. Role of tumor necrosis factor alpha in pathogenesis of pneumococcal pneumonia in mice. *Infect immun.* 1997;65(1):257-60.
97. Turner F, Cohen F, Varoquaux A, Giovanni A, Duflo S, Zanaret M. [Role of diffusion weighted MR in the diagnosis of parotid tumours]. *Rev laryngol otol rhinol (Bord).* 2008;129(3):175-80.
98. Yabuuchi H, Fukuya T, Tajima T, Hachitanda Y, Tomita K, Koga M. Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 2003;226(2):345-54.
99. Yerli H, Aydin E, Haberal N, Harman A, Kaskati T, Alibek S. Diagnosing common parotid tumours with magnetic resonance imaging including diffusion-weighted imaging vs fine-needle aspiration cytology: a comparative study. *Dentomaxillo fac radiol.* 2010;39(6):349-55.
100. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240(4857):1285-93.
101. Brasil. Informações de Saúde. Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil – CNES Datasus: Ministério da Saúde. Secretaria Executiva; 2016 [updated Set. 2016]. Available from: <http://www.datasus.gov.br>.
102. Brasil. Informações de Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP Datasus:

Ministério da Saúde. Secretaria Executiva; 2016 [updated Set. 2016]. Available from: <http://www.datasus.gov.br>.

103. Paiva RR. O uso da ressonância magnética no estadiamento do câncer de boca. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde [Tese]. DF: Universidade de Brasília; 2012.
104. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer--an appraisal of controversies. *Br dent j.* 2009;207(10):471-5.
105. Brener S, Jeunon FA, Barbosa AA, Grandinetti HAM. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. *Rev bras cancerol.* 2007;53(1):63-9.
106. Van-der-Waal I. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer: some considerations. *Med oral patol oral cir bucal.* 2013;18(1):33-7.
107. Lemos CA, Alves FA, Pereira CCT, Biazevic MGH. Câncer de boca baseado em evidências científicas. *Rev assoc paul cir dent.* 2013;67:178-86.
108. Huang SH, O'Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med oral patol oral cir bucal.* 2013;18(2):e233-e40.
109. Domingos PAS, Passalacqua MLC, Oliveira ALBM. Câncer bucal: Um problema de saúde pública. *Rev odontol univ cid São Paulo.* 2014;26(1):46.
110. Gődény M. Prognostic factors in advanced pharyngeal and oral cavity cancer; significance of multimodality imaging in terms of 7th edition of TNM. *Cancer imaging.* 2014;14(1):15-.
111. Langlais RP, van Rensburg LJ, Guidry J, Moore WS, Miles DA, Nortje CJ. Magnetic resonance imaging in dentistry. *Dent clin north am.* 2000;44(2):411-26.
112. Paiva RR. Atlas de anatomia seccional da região bucomaxilofacial: imagens por ressonância magnética. Faculdade de Odontologia [Dissertação]. GO: Universidade Federal de Goiás; 2002.
113. Ribeiro RF. Avaliação estrutural da ATM em crianças e adultos jovens assintomáticos a través de imagens por ressonância magnética [Tese]. Faculdade de Odontologia de Bauru: Universidade de São Paulo; 1996.



114. Rodrigues MLE, Ciasca SM. Contribuições da neuroimagem para o diagnóstico de dislexia do desenvolvimento. *Psicopedagogia*. 2013;30:2018-25.
115. Brontrager KL. In: *Tratado de Técnica Radiológica e Base Anatómica. Imagem por Ressonância Magnética*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p. 723-54.
116. Schild HH. *MRI Made Easy*. Berlin: Berlimed; 1990.
117. Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. *Magn reson med sci*. 2007;6(4):211-24.
118. Gonçalves FG, Maldjian JA. Novelties in radiology - Arterial spin labeling, the gadolinium-free MR perfusion. *Radiologia Brasileira*. 2011;44(1).
119. Kim S, Loevner L, Quon H, Sherman E, Weinstein G, Kilger A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin cancer res*. 2009;15(3):986-94.
120. Okamoto K, Ito J, Ishikawa K, Sakai K, Tokiguchi S. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. *Eur radiol*. 2000;10(8):1342-50.
121. Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. *Am j roentgenol*. 1990;155(5):1059-65; discussion 66-8.
122. Bammer R, Fazekas F. Diffusion imaging of the human spinal cord and the vertebral column. *Top magn reson imaging*. 2003;14(6):461-76.
123. Vandecaveye V, De Keyzer F, Dymarkowski S. Perfusion-and diffusion-weighted imaging of hepatocellular carcinoma. *Jbr-btr*. 2007;90(6):492-6.
124. Kim S, Naik M, Sigmund E, Taouli B. Diffusion-weighted MR imaging of the kidneys and the urinary tract. *Magn reson imaging clin n am*. 2008;16(4):585-96, vii-viii.
125. Padhani AR, Liu G, Mu-Koh D, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as

- a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia* (New York, NY). 2009;11(2):102-25.
126. Vandecaveye V, De Keyzer F, Vander Poorten V, Dirix P, Verbeken E, Nuyts S, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: value of diffusion-weighted MR imaging for nodal staging. *Radiology*. 2009;251(1):134-46.
127. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. 2001;220(3):621-30.
128. Li B, Li Q, Nie W, Liu S. Diagnostic value of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of primary and metastatic malignancies: a meta-analysis. *Eur j radiol*. 2014;83(2):338-44.
129. Sumi M, Sakihama N, Sumi T, Morikawa M, Uetani M, Kabasawa H, et al. Discrimination of Metastatic Cervical Lymph Nodes with Diffusion-Weighted MR Imaging in Patients with Head and Neck Cancer. *Am j neuroradiol*. 2003;24(8):1627-34.
130. Abdel Razek AAK, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur radiol*. 2006;16(7):1468-77.
131. Bondt RB, Hoeberigs MC, Nelemans PJ, Deserno WM, Peutz-Kootstra C, Kremer B, et al. Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroradiology*. 2009;51(3):183-92.
132. Bernstein JM, Homer JJ, West CM. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers in head and neck cancer: potential to guide treatment? A systematic review. *Oral oncol*. 2014;50(10):963-70.
133. Lee FK, King AD, Ma BB, Yeung DK. Dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging (DCE-MRI) for differential diagnosis in head and neck cancers. *Eur j radiol*. 2012;81(4):784-8.
134. Yuan J, Chow SK, Yeung DK, King AD. A five-colour colour-coded mapping method for DCE-MRI analysis of head and neck tumours. *Clin radiol*. 2012;67(3):216-23.

135. O'Connor JP, Tofts PS, Miles KA, Parkes LM, Thompson G, Jackson A. Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI. *Br j radiol.* 2011;84 Spec No 2:S112-20.
136. Wu LM, Xu JR, Liu MJ, Zhang XF, Hua J, Zheng J, et al. Value of magnetic resonance imaging for nodal staging in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Acad radiol.* 2012;19(3):331-40.
137. Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, Peretti G, Maroldi R, Farina D, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Arch otolaryngol head neck surg.* 2004;130(7):837-43.
138. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, et al. Parotid gland tumors: can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization? *Radiology.* 2008;249(3):909-16.
139. Asaumi J, Yanagi Y, Konouchi H, Hisatomi M, Matsuzaki H, Kishi K. Application of dynamic contrast-enhanced MRI to differentiate malignant lymphoma from squamous cell carcinoma in the head and neck. *Oral oncol.* 2004;40(6):579-84.
140. Choi YJ, Lee JH, Sung YS, Yoon RG, Park JE, Nam SY, et al. Value of Dynamic Contrast-Enhanced MRI to Detect Local Tumor Recurrence in Primary Head and Neck Cancer Patients. *Medicine.* 2016;95(19):e3698.
141. Lloyd GA, Phelps PD. The demonstration of tumours of the parapharyngeal space by magnetic resonance imaging. *Br j radiol.* 1986;59(703):675-83.
142. Som PM, Shugar JM, Sacher M, Stollman AL, Biller HF. Benign and malignant parotid pleomorphic adenomas: CT and MR studies. *J comput assist tomogr.* 1988;12(1):65-9.
143. Som PM. Salivary Glands In: Som PM, Bergeron RT *Head and Neck Imaging.* 2 ed. ed. St. Louis: Mosby; 1991. p. 277-348.
144. Austin JR, Crockett DM. Pleomorphic adenoma of the palate in a child. *Head neck.* 1992;14(1):58-61.
145. Silvers AR, Som PM. Salivary glands. *Radiol clin north am.* 1998;36(5):941-66, vi.

146. Suenaga S, Indo H, Noikura T. Diagnostic value of dynamic magnetic resonance imaging for salivary gland diseases: a preliminary study. *Dentomaxillo fac radiol.* 2001;30(6):314-8.
147. Ishii J, Nagasawa H, Wadamori T, Yamashiro M, Ishikawa H, Yamada T, et al. Ultrasonography in the diagnosis of palatal tumors. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod.* 1999;87(1):39-43.
148. Li Y, Li C, Sun J, Ye L, Su Y, Li L. [Systematic review of magnetic resonance imaging in diagnosing mandibular invasion caused by oral cancers]. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi.* 2015;33(4):423-7.
149. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur j nucl med mol imaging.* 1998;25(9):1255-60.
150. Souren C, Brandstatter AK, Stadler A, Kross K, Yamauchi K, Ketelsen D, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology as a diagnostic tool in comparison to ultrasound and MRI for staging in oral- and oropharyngeal squamous cell tumors. *J craniomaxillofac surg.* 2016;44(2):197-201.
151. Kashiwagi N, Murakami T, Nakanishi K, Maenishi O, Okajima K, Takahashi H, et al. Conventional MRI findings for predicting submandibular pleomorphic adenoma. *Acta radiol.* 2013;54(5):511-5.
152. Ban X, Wu J, Mo Y, Yang Q, Liu X, Xie C, et al. Lymphoepithelial carcinoma of the salivary gland: morphologic patterns and imaging features on CT and MRI. *Am j neuroradiol.* 2014;35(9):1813-9.
153. Zaghi S, Hendizadeh L, Hung T, Farahvar S, Abemayor E, Sepahdari AR. MRI criteria for the diagnosis of pleomorphic adenoma: a validation study. *Am j otolaryngol.* 2014;35(6):713-8.

## APÊNDICE

## APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

### Fator em estudo: Ressonância Magnética

1. Título do estudo:

2. Autores:

3. Ano:

### Elegibilidade

4. Estudo incluído:

( ) Sim ( ) Não

Se excluído, descrever o motivo:

### Detalhamento do estudo

5. Desenho do estudo:

( ) Prospectivo: \_\_\_\_\_

( ) Retrospectivo: \_\_\_\_\_

Em caso de dúvida, descrever como os dados foram obtidos:

### Participantes

6. Local onde o estudo foi realizado:

7. Como os pacientes foram recrutados:

8. Quantidade de pacientes (total e em cada grupo):

9. Idade (total e em cada grupo):

10. Grupo étnico (total e em cada grupo):

11. Características sócio demográficas:

12. Realização da biópsia em todos os indivíduos:

Sim     Não

13. Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes:

14. Perdas de pacientes:

Sim     Não

Se sim, descrever (como e por que):

15. Desfecho:

16. Resultado da RNM para cada desfecho, ou, quantidade de verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos que a RNM apresentou para tumores orais benignos e malignos (preencher a tabela a seguir):

RNM	Biópsia	
	Positiva (Maligno)	Negativa (Benigno)
Positiva (Maligno)		
Negativa (Benigno)		

17. Conclusões do estudo?