GUILHERME TRAFANI SANCHES

**Marcadores imuno-histoquímicos de prognóstico e sobrevida dos pacientes
com carcinoma epidermoide da cavidade oral: uma revisão sistemática**

São Paulo

2018

GUILHERME TRAFANI SANCHES

**Marcadores imuno-histoquímicos de prognóstico e sobrevida dos pacientes
com carcinoma epidermoide de cavidade oral: uma revisão sistemática**

Versão corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Prof. Dr. Fabio Daumas Nunes

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

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

Sanches, Guilherme Trafani.

Marcadores imuno-histoquímicos de prognóstico e sobrevida dos pacientes com carcinoma epidermoide da cavidade oral: uma revisão sistemática / Guilherme Trafani Sanches ; orientador Fabio Daumas Nunes. -- São Paulo, 2018.

85p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida

1. Carcinoma epidermoide. 2. Imuno-histoquímica. 3. Biomarcadores. 4. Prognóstico. 5. Revisão sistemática. 6. Análise de sobrevida. I. Nunes, Fabio Daumas. II. Título.

Sanches GT. Marcadores imuno-histoquímicos de prognóstico e sobrevida dos pacientes com carcinoma epidermoide de cavidade oral: uma revisão sistemática. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 03/ 08 /2018

Banca Examinadora

Prof. Dr. Luiz Eduardo Blummer Rosa

Instituição: Universidade Estadual Paulista (UNESP) Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Décio Santos Pinto Júnior

Instituição: Universidade de São Paulo (USP) Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Fabio Luiz Coracin

Instituição: Centro Universitário Leão Sampaio (UNILEAO) Julgamento: Aprovado

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter conseguido concluir essa etapa na minha vida.

Aos meus pais, pelo incentivo e apoio em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Fabio Daumas Nunes, por ter me concedido a oportunidade de realizar esse trabalho e pela sua educação e comprometimento como orientador.

À pós-doutoranda, Lucyene Miguita Luiz, pela disposição em me auxiliar em todas as etapas do trabalho.

A todos os professores da disciplina de Patologia Oral, que contribuíram de forma valiosa para a minha formação durante o programa de Pós-Graduação.

Aos colegas de pós-graduação, com os quais participei das atividades acadêmicas e convivi diariamente

"Só há duas maneiras de viver a vida: a primeira é vivê-la como se os milagres não existissem. A segunda é vivê-la como se tudo fosse milagre"

Albert Einsten

Sanches GT. Marcadores imuno-histoquímicos de prognóstico e sobrevida dos pacientes com carcinoma epidermoide da cavidade oral: uma revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão corrigida.

RESUMO

O carcinoma epidermoide é a neoplasia maligna mais comum da cavidade oral, caracterizada por baixa taxa de sobrevida, o que atribui ao paciente um prognóstico desfavorável. Embora seja notória a existência de inúmeros marcadores de prognóstico e sobrevida, não há um marcador considerado fidedigno para prever o comportamento da doença. Com o objetivo de sintetizar de forma criteriosa a informação científica sobre essa questão, foi realizada uma revisão sistemática, na qual foram buscados artigos escritos na língua inglesa, em um período compreendido entre 2007 e 2017, que pesquisavam marcadores de prognóstico e sobrevida, analisados exclusivamente pela técnica de imuno-histoquímica. Após a revisão da literatura nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS e LIVIVO, foram encontrados 2972 artigos, e então aplicados critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos 362 artigos para avaliação qualitativa, e definição do risco de viés para cada estudo. Foram observados 128 artigos com alto risco de viés, 90 com risco moderado e 144 com baixo risco de viés. Esses 144 artigos descrevem 148 marcadores por imuno-histoquímica, relevantes para prognóstico e sobrevida. Desses marcadores, E-caderina, Ki-67, β -catenina e CA9 foram citados ao menos três vezes. Os resultados deste estudo sugerem que o uso isolado ou combinado destes marcadores por imuno-histoquímica pode ser considerado como ferramenta auxiliar na definição do prognóstico e sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide oral.

Palavras-chave: Carcinoma epidermoide. Imuno-histoquímica. Biomarcadores. Prognóstico. Revisão sistemática. Análise de sobrevida.

Sanches GT. Prognosis and survival immunohistochemical markers of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: a systematic review [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Odontologia; 2018. Versão corrigida.

ABSTRACT

Oral squamous cell carcinoma is the most common malignant neoplasm of the oral cavity and characterized by low survival rate and adverse prognosis. Despite the existence of many prognosis and survival markers there is no one considered reliable to predict the behavior of the disease. Aiming to summarize accurately the scientific information on this issue, a systematic review was carried out, searching articles written in English between 2007 to 2017. These articles should have searched for prognosis and survival immunohistochemical markers only by immunohistochemistry. After a literature search in PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS and LIVIVO, 2972 articles were separated and inclusion and exclusion criteria applied. After this procedure 362 articles followed for qualitative analysis and risk of bias definition for each article. It was found 128 articles with a high risk of bias, 90 with a moderate risk of bias and 144 with a low risk of bias. These 144 articles describe 148 immunohistochemical markers relevant for prognosis and survival. Among these markers, E-cadherin, Ki-67, β -catenin and CA9 were markers cited at least three times. The results suggest that the use of the combination of these immunohistochemical markers can be considered as an auxiliary tool to evaluate the prognosis and survival in patients with oral squamous cell carcinoma.

Keywords: Oral squamous cell carcinoma. Biomarkers. Immunohistochemistry. Prognosis. Systematic Review. Survival analysis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1	Revisão sistemática.....	19
2.2	Bases de dados.....	20
2.3	Questão PICO.....	22
2.4	Revisões sistemáticas e o carcinoma epidermoide oral.....	22
3	PROPOSIÇÃO.....	25
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	27
4.1	Bases de dados e descritores.....	27
4.2	Critérios de inclusão e exclusão utilizados.....	27
4.3	Análise do risco de viés.....	28
5	RESULTADOS.....	31
5.1	Análise do risco de viés dos artigos selecionados.....	41
5.2	Marcadores imuno-histoquímicos relacionados ao prognóstico de carcinoma epidermoide de boca encontrados em artigos com baixo risco de viés.....	59
6	DISCUSSÃO.....	66
7	CONCLUSÃO.....	74
	REFERÊNCIAS.....	76

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermoide é o mais freqüente tipo de neoplasia maligna oral caracterizado por uma baixa taxa de sobrevida, principalmente devido à recorrência local e metástases (Troiano et al., 2018). Em relação à doença, considera-se o índice de sobrevida em 5 e 10 anos correspondente a 60 e 51%, respectivamente (American Cancer Society, 2012).

A despeito do avanço das estratégias de terapia do carcinoma epidermoide oral, ainda é baixa a taxa de sobrevida dos pacientes com a doença. Isso constitui um desafio para a avaliação prognóstica dos pacientes e motiva a busca por novos marcadores relacionados com a progressão da neoplasia (Massano et al., 2006)

Em relação às neoplasias malignas da cavidade oral, não existe um marcador específico (Rivera, 2015). Essa consideração pode ser aplicada ao carcinoma epidermoide oral, principalmente em relação ao prognóstico da doença. A inexistência de um marcador de prognóstico em uso atualmente, certamente impacta a determinação do melhor tratamento. A histopatologia é importante para definição do tratamento de diferentes tipos de câncer, incluindo o carcinoma epidermoide de cavidade oral. Não existem critérios histopatológicos confiáveis para previsão do comportamento dessa neoplasia. Porém, a literatura é abundante em marcadores biológicos descritos como potencialmente úteis na rotina histopatológica para determinação do prognóstico e sobrevida dos pacientes.

A quantidade expressiva de estudos e de diferentes marcadores moleculares relacionados ao carcinoma epidermoide oral indica que se faz necessário verificar a qualidade desses marcadores no que concerne à capacidade de prever o comportamento da doença. Essa necessidade motivou a presente revisão da literatura sobre marcadores histopatológicos de prognóstico e sobrevida.

2 REVISÃO DA LITERATURA

De acordo com o Instituto de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), estima-se a ocorrência de cerca de 14.700 novos casos de câncer em cavidade oral, para o ano de 2018 no Brasil, sendo 11.200 casos no sexo masculino e 3.500 no sexo feminino (INCA, 2017). Esses valores correspondem a um risco estimado de 10, 86 casos novos a cada 100.000 homens, ocupando a quinta posição em relação à frequência entre todos os tipos de neoplasias malignas. Nas mulheres, a incidência é de 3,28 para cada 100.000, sendo o 12º mais freqüente (INCA, 2017).

A Sociedade Americana de Câncer, organização que faz, entre outras ações, estimativas da incidência e óbitos relacionados às neoplasias malignas nos Estados Unidos, relata, no ano de 2018, a ocorrência de 51.540 novos casos e 10.030 óbitos quando se avaliam, de forma associada, a cavidade oral e faringe (American Cancer Society, 2018).

O carcinoma epidermoide representa mais de 90% das neoplasias malignas da cavidade oral. Em estágio inicial, a doença pode se manifestar como uma área branca, avermelhada ou branco-avermelhada e, em uma fase mais tardia, pode haver úlcera e lesões sólidas com margens irregulares, consistentes à palpação. A taxa de sobrevida global não aumentou de forma significativa nos últimos anos. O diagnóstico precoce é fundamental para a melhora da sobrevida do paciente, a qual pode ter taxas variando de 80 a 90% nos estágios primários da doença (Bagan et al., 2010).

O diagnóstico do carcinoma epidermoide se dá através da análise histopatológica, sendo caracterizado como neoplasia maligna de origem epitelial e classificado, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), como pouco diferenciado, moderadamente diferenciado e bem diferenciado (El Naggar et al., 2017). O carcinoma epidermoide do tipo pouco diferenciado é menos freqüente que o carcinoma moderadamente e bem diferenciado. Histologicamente, quando bem diferenciado, ocorre a invasão através de lençóis e grandes ilhas celulares com formação de pérolas de queratina, enquanto os casos menos diferenciados apresentam pequenas ilhas e células dispersas no fronte de invasão. Além disso, a invasão perineural, bem como a embolização vascular, são detectadas mais

comumente quando há pouca diferenciação e estão associadas ao pior prognóstico. Os fatores de prognóstico são representados pelo tamanho do tumor, envolvimento linfonodal e metástases à distância (El Naggar et al., 2017).

Feller e Lemmer (2012) relatam que, em relação ao carcinoma epidermoide oral, os fatores de risco associados a um pior prognóstico incluem o tamanho da neoplasia no momento do diagnóstico, a presença de metástases em linfonodos regionais e a profundidade de invasão. A doença é conduzida através de cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Essas modalidades terapêuticas podem ser realizadas isoladamente ou de forma combinada. Independentemente da forma de tratamento, a taxa de sobrevida em 5 anos é de cerca de 50%. Isso pode ser atribuído ao fato de que a maioria dos pacientes com carcinoma epidermoide já está acometida por uma lesão de maior dimensão ao serem diagnosticados (Feller; Lemmer, 2012).

Segundo Fernández-Olavarria et al. (2016), para se identificar um biomarcador no soro do paciente, é necessário relacionar seu valor biológico com a progressão e prognóstico da doença, para que outros estudos possam fornecer mais evidências da sua utilidade como marcador sorológico. É importante que o uso do marcador seja baseado em evidências clínicas e científicas (Fernández-Olavarria et al., 2016). Essa consideração pode ser estendida para outros marcadores, não apenas aqueles sorológicos.

Santosh et al. (2016) consideram que biomarcadores podem ser utilizados na avaliação dos pacientes em diversas situações clínicas. Por exemplo, para estimar o risco de uma doença, rastrear a presença de neoplasias malignas, distinguir entre condições benignas e malignas, determinar o prognóstico e monitorar o estado das doenças. Um exemplo é o marcador CD34, que pode identificar o potencial de recorrência do carcinoma epidermoide, assim como a integrina $\alpha 3$ e integrina $\beta 4$, que auxiliam a estimar o risco de disseminação regional e hematogênica da doença. Outros exemplos são o fator de crescimento endotelial vascular, claudina-4 e o receptor tirosina quinase, que são biomarcadores genômicos usados na predição da radio-resistência (Santosh et al., 2016).

Diversos marcadores imuno-histoquímicos já foram estudados no carcinoma epidermoide oral, a fim de prever o desfecho da doença, porém, até o momento, não há um consenso sobre apenas um determinado marcador relacionado ao prognóstico e sobrevida do paciente com carcinoma epidermoide oral (Massano et

al., 2006, Rivera et al., 2017; Almangush et al., 2017). É sugerido que isto ocorre devido a progressão da neoplasia ser um processo multifatorial e com várias etapas (Massano et al., 2006), sendo necessário mais estudos sobre este assunto.

2.2 Revisão sistemática

As revisões sistemáticas, segundo Uman (2011), estão associadas à abrangente e detalhada busca de dados, com o objetivo de se reduzir o risco de viés. Isso ocorre através da identificação, avaliação e síntese de estudos relevantes sobre um determinado tema.

Segundo Figueiredo et al. (2014), a revisão sistemática é uma produção científica utilizada nos diversos campos das ciências, uma vez que possibilita levantar evidências relacionadas com um tema específico, bem como identifica na literatura o conhecimento já produzido. Verifica, também, questões de investigação que ainda não foram contempladas e minimiza o risco de viés por intermédio da análise objetiva dos resultados.

As revisões sistemáticas apresentam vantagens e desvantagens. É notável que a principal limitação das revisões de literatura de estudos observacionais é a ocorrência de viés relacionado às publicações e seleção dos artigos utilizados no levantamento do estudo. Apesar da possibilidade de falhas inerentes a esse tipo de estudo, há estratégias que asseguram maior rigorosidade científica na sua execução, as quais devem ser seguidas em diferentes etapas. Isso permite que as revisões sistemáticas sejam, reconhecidamente, trabalhos com importância científica devido sua execução seguir critérios determinados para o levantamento e seleção das publicações (Almeida; Goulart, 2017).

De acordo com Brine e Denyer (2012), a realização de revisões sistemáticas envolve diferentes passos. Primeiramente, estabelece-se o planejamento da revisão, o qual é seguido pela localização dos estudos, os quais são submetidos a uma avaliação crítica. Após essa etapa, procede-se com a análise e síntese da informação obtida para a busca da melhor evidência. Além disso, consideram que há diversos princípios que norteiam as revisões sistemáticas, como organização, transparência, reprodutibilidade e estruturação dos resultados.

Para iniciar uma revisão sistemática deve-se estabelecer uma questão científica bem estruturada. Ao se estabelecer uma questão clínica estruturada e que

pode ser respondida, deve-se lembrar que essa dúvida pode estar relacionada a aspectos básicos e de definição da doença ou relacionada ao atendimento do paciente, ao abordar o diagnóstico, prognóstico ou terapêutica (Nobre et al., 2003).

Para que uma questão clínica seja considerada de boa qualidade, deve conter distintos componentes básicos: caracterização do tipo de paciente envolvido; definição do tipo de exposição a que a pessoa é submetida; relato do tipo de controle com o qual a exposição está sendo comparada e determinação do tipo de resultado a ser avaliado. Compreende-se por tipo de exposição algum fator de risco ou prognóstico, além de uma intervenção terapêutica ou teste de diagnóstico (Counsell, 1997).

Após a formulação da questão, a revisão sistemática é seguida pela definição de critérios de inclusão e exclusão. Após adoção desses critérios, é desenvolvida uma estratégia de pesquisa e os critérios previamente definidos são aplicados aos estudos resultantes dessa pesquisa. As etapas finais correspondem à avaliação metodológica dos estudos incluídos e interpretação dos resultados (Uman, 2011), em busca de trabalhos com baixo risco de vies.

2.3 Bases de dados

Constitui importante estratégia no planejamento das revisões sistemáticas a escolha das bases de dados. Alguns exemplos de bases de dados são: PubMed, Scopus, LILACS, Web of Science e LIVIVO.

O LILACS é uma base de dados eletrônica com fontes da América Latina e do Caribe. Abrange mais de 670 jornais, com citações incorporadas desde 1982 e resumos em inglês, português ou espanhol (Castro et al., 1997).

Em janeiro de 1996, a base de dados PubMed foi introduzida. Primeiramente, foi considerada uma base de dados experimental com acesso livre ao MEDLINE. O uso do Pubmed tem crescido de forma exponencial desde o seu surgimento (Canese; Weis, 2013). O PubMed é uma fonte de informação eletrônica desenvolvida e mantida pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos. A base de dados

compreende mais de 22 milhões de fontes da literatura biomédica do Medline, periódicos de ciências naturais e livros on-line (Cobein, 2014).

O Scopus é uma base de dados produzida pela editora Elsevier. O nome Scopus foi inspirado na espécie de ave *Scopus Umbretta*, à qual é atribuída a habilidade em navegação. A base de dados detém 4.600 títulos da ciência da saúde indexados e contém 27 milhões de resumos com citações desde 1966. Além de jornais do continente americano, há referências da literatura europeia e asiática, tanto na língua inglesa, como em outros idiomas (Burnham, 2016).

A base de dados LIVIVO inclui de forma abrangente as diferentes áreas da saúde e ciências da agricultura e meio-ambiente, permitindo aos pesquisadores a oportunidade de realizar uma pesquisa interdisciplinar. A base de dados é compreendida por mais de 55 milhões de referências (Müller et al., 2017).

O Web of Science oferece acesso multidisciplinar e confiável. É uma ferramenta que segue um rigoroso processo de avaliação, a fim de selecionar informações influentes e credíveis e, além disso, visa à conexão de todo o processo de pesquisa por intermédio da seleção de conteúdo interdisciplinar e conteúdo específico de determinadas áreas (Estrela, 2018).

A estratégia de busca em cada base de dados é feita através da utilização de fórmulas com as palavras-chaves e símbolos. Os parênteses são preconizados para se estabelecer a ordem de operação da pesquisa, uma vez que são usados operadores booleanos distintos. Os operadores booleanos podem ser representados por: “AND” (E), “OR” (OU) e “NOT” (NÃO) e são usados para combinar palavras-chave quando é realizada uma busca em bases de dados eletrônicos. O operador “OR” associa termos similares ou sinônimos e o operador “AND” agrupa os termos de busca e, assim, tem-se a informação em um nível mais específico (Saks, 2005).

Assim, obtém-se como resultado da busca uma lista de artigos a serem selecionados dentro dos critérios de inclusão e exclusão.

2.4 Questão PICO

O formato de questão adequado para as revisões sistemáticas tem o acrônimo PICO (problema, intervenção, comparação e resultado). Trata-se de uma estrutura amplamente utilizada, a qual é empregada não somente para as proposições relacionadas à medicina baseada em evidências, uma vez que é contemplada por diferentes áreas da saúde (Kloda; Bartlett, 2013).

O delineamento da pesquisa está relacionado aos componentes da estratégia PICO. Nesse trabalho, o componente “P” é representado por pacientes com carcinoma epidermoide oral, o “I” se refere aos marcadores expressos pela técnica de imuno-histoquímica, o “C” aos tecidos normais da cavidade oral e o “O” ao prognóstico ou sobrevida dos pacientes.

2.5 Revisões sistemáticas e marcadores de prognóstico do carcinoma epidermoide oral

Rivera et al. (2017) realizaram uma revisão sistemática sobre marcadores de prognóstico do carcinoma epidermoide oral. Através de pesquisa na base de dados PubMed/MEDLINE, foram identificadas 403 referências e, posteriormente, incluídos 38 trabalhos para análise qualitativa. Foi observada a relação do marcador com parâmetros como sobrevida global e sobrevida livre de doença. Os autores consideram que nos estudos incluídos há ausência de estratégias para validação dos marcadores.

Almangush et al. (2017) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar marcadores de prognóstico do carcinoma epidermoide localizado em língua, apenas. Foram conduzidas pesquisas nas bases de dados Scopus, Ovid Medline, Web of Science e Biblioteca Cochrane. Foram obtidas 2579 referências e, posteriormente, incluídos 174 trabalhos para avaliação qualitativa. A meta-análise se fez possível através de 11 trabalhos e os marcadores mais frequentemente estudados foram p53, Ki67, p16, VEGFs e ciclina D1. Os autores consideram que,

embora existam muitos marcadores associados ao prognóstico do carcinoma epidermoide de língua, a qualidade dos estudos não permite o estabelecimento de conclusões confiáveis.

Assim, diferente dos artigos anteriores, em se tratando da atual revisão sistemática, visou-se realizar uma abrangente busca de publicações nos últimos 10 anos e verificar os dados de cinco bases de dados diferentes. Além disso, excetuando-se o carcinoma de lábio inferior, não houve restrição em relação ao sítio anatômico oral envolvido, a fim de se verificar um marcador relacionado ao prognóstico e sobrevida.

3 PROPOSIÇÃO

Esse estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura, em diferentes bases de dados, no período compreendido entre 2007 e 2017, através da busca por artigos científicos na língua inglesa que tenham identificado marcadores imuno-histoquímicos de prognóstico e sobrevida de pacientes portadores do carcinoma epidermoide da cavidade oral.

4. MATERIAL E MÉTODOS

As diferentes etapas metodológicas dessa revisão sistemática foram baseadas na seguinte questão: “Quais são os marcadores imuno-histoquímicos de prognóstico e sobrevida mais estudados no carcinoma epidermoide da cavidade oral?”

4.2 Bases de dados e descritores

Foram escolhidas as seguintes bases de dados: PubMed, Scopus, LILACS, Web of Science e LIVIVO.

Os descritores utilizados na busca nas bases de dados são representados da seguinte forma:

(“oral cancer” OR “oral squamous cell carcinoma”) AND (“immunohistochemical” OR “immunohistochemically” OR “immunohistochemistry”) AND (“prognosis” OR “prognostic factors” OR “survival” OR “disease free survival”)

Todas as referências obtidas com as buscas na base de dados foram importadas para o gerenciador de referências EndnoteWeb (Thomson Reuters, Virginia, USA).

4.3 Critérios de inclusão e exclusão utilizados

A seleção de artigos nas bases de dados foi efetuada em duas fases por dois revisores independentes e, quando houve discordância nos resultados, um terceiro

revisor foi consultado. Na fase 1, os revisores revisaram o título e resumo de todas as referências e excluíram os estudos a partir dos critérios previamente estabelecidos descritos abaixo, e, na fase 2, os mesmos revisores realizaram a leitura completa dos artigos selecionados na fase 1, para que uma nova seleção mais criteriosa.

Em se tratando dos critérios de inclusão dos trabalhos, estabeleceu-se que esses seriam necessariamente estudos de prognóstico e sobrevida escritos na língua inglesa, contendo a técnica de imuno-histoquímica em casos de carcinoma epidermoide da cavidade oral.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: estudos cujos marcadores são expressos exclusivamente por técnicas distintas da imuno-histoquímica, experimentos in vitro ou realizados em animais, doenças diferentes do carcinoma epidermoide, artigos de revisão de literatura, cartas, capítulos de livro e resumos de conferências. Também não foram incluídos artigos publicados antes de 2007 e que discorriam exclusivamente sobre o carcinoma epidermoide de lábio.

4.4 Análise do risco de viés

Foi utilizado um questionário adaptado do manual publicado em 2014 pelo Instituto Joanna Briggs (JBI, 2014). Foram utilizadas perguntas provenientes de dois tipos de questionários indicados pelo manual: um direcionado para estudos caso-controle e outro para estudos descritivos.

As perguntas do questionário adotado para a avaliação qualitativa foram direcionadas de diferentes maneiras. A forma pela qual cada pergunta foi aplicada é apresentada a seguir:

1. A amostra de pacientes foi representativa na população como um todo?
2. Os critérios de inclusão da amostra são claramente definidos?
3. Os fatores de confusão são identificados e as estratégias para lidar com esses fatores são mencionadas?

4. Os desfechos são avaliados utilizando-se critérios objetivos?
5. Se comparações são realizadas, havia uma descrição suficiente dos grupos?
6. O seguimento foi realizado durante um período de tempo suficiente?
7. Os desfechos da população que se desvinculou do estudo são descritos e incluídos na análise?
8. Os desfechos são medidos de uma forma confiável?
9. A análise estatística usada para prognóstico e sobrevida é apropriada?
10. Houve aprovação prévia em comitê de ética?
11. O anticorpo usado era aprovado por órgão regulamentador?

Para esse trabalho, artigos com um número de pacientes semelhante ou maior que 50 foram incluídos na análise. Como foram analisados artigos que apresentavam informações sobre a sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide oral, observou-se que o tempo de seguimento mínimo fosse de seis meses. Foi observado também se o estudo relatava os motivos pelos quais parte da população estudada não pode ser acompanhada por todo o período estabelecido.

Em relação ao anticorpo utilizado na técnica de imuno-histoquímica, são reportadas usualmente informações como diluição e procedência. Foi verificado se o estudo forneceu essas informações e se o anticorpo estava disponível comercialmente.

As duas últimas perguntas (10 e 11) foram adicionadas pelos revisores, uma vez que foi considerada importante a menção, no trabalho avaliado, sobre aprovação em comitê de ética, bem como informações mais detalhadas em relação ao anticorpo utilizado.

De acordo com o número de perguntas cujas respostas eram positivas, estabeleceu-se o nível de viés do estudo. Os artigos com até 49% de respostas positivas foram classificados como alto risco de viés, ao passo que o índice que variou de 50 e 69% e o índice acima de 70% foram atribuídos a trabalhos com moderado e baixo risco de viés, respectivamente (JBI, 2014).

5 RESULTADOS

Os resultados das buscas nas bases de dados Pubmed, Scopus, LIVIVO, Web of Science e LILACS gerou um total de 2972 artigos, sendo 1441 publicações duplicadas. Um total de 1169 artigos foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão, sendo selecionados 362 artigos para a avaliação qualitativa. A figura 5.1 ilustra o fluxograma da seleção de artigos.

Figura 5.1 – Fluxograma da revisão sistemática.

Fonte: o autor. Adaptado do PRISMA statement (Mohrer et al., 2009).

Todos os estudos incluídos para avaliação qualitativa foram transferidos para uma tabela (Tabela 5.1), na qual são informados os autores e marcadores encontrados em cada estudo.

Tabela 5.1 - Estudos selecionados dentro dos critérios de inclusão e exclusão e marcadores imuno-histoquímicos relacionados ao prognóstico e sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide oral.

ESTUDO	MARCADOR
Abbas et al. (2007)	p53
Afrem et al. (2014)	E-caderina, N-caderina, vimentina
Afrem et al. (2016)	CK8, GDF15
Alam et al. (2011)	K8, K18
Alnema et al. (2010)	Grelina, Obestatina
Andishetadbir et al. (2015)	MTA1, CD105
Angadi e Angadi (2015)	GLUT-1
Aquino et al. (2012)	pEGFR-Tyr 845
Arantes et al. (2016)	IL-10, TGF- β 2
Attramadal et al. (2015)	SOX2, Ki-67, β -catenina
Auzair et al. (2016)	Cav-1, ARPC1-B
Bacchiochi et al. (2008)	uPAR
Balasundaram et al. (2014)	β -catenina, E-caderina, vimentina
Bartuli et al. (2012)	Podoplanina
Bath et al. (2017)	DAPK1
Böckelman et al. (2011)	CIP2A
Bose et al. (2012)	Bax, Bcl-2, Bcl-xl
Brady et al. (2007)	IGF-1, IGF-2, IGF-1R
Brockmeyer et al. (2014)	Cx 23, Cx45, Cx 46
Brusevold et al. (2010)	Met
Buim et al. (2010)	CD9, CD37, CD63, CD81, CD82
Byatnal et al. (2015)	COX-2
Cai et al. (2008)	β -catenina
Chan et al. (2014)	E-caderina, Galectina-9
Chandolia et al. (2016)	MMP-9
Chandrashekar et al. (2015)	PCNA
Chang et al. (2008)	cIAP-1
Chang et al. (2009)	BCL10
Chang et al. (2011)	PRDX4, P4HA2
Chang et al. (2011)	MIP-3 α
Chang et al. (2017)	HSP90
Chanthammachat et al. (2013)	α -tubulina, 14-3-3 σ
Chauhan et al. (2015)	S100A7, PTMA, hnRNPK, 14-3-3 σ , 14-3-3Z
Chen et al. (2008)	β 2M
Chen et al. (2009)	FLJ10540

Continua

Continuação

Chen et al. (2012)	KLF4
Chen et al. (2016)	5mC
Chen et al. (2007)	hTERT
Chen et al. (2012)	IL-6, TGF- β
Chen et al. (2014)	DNMT1, DNMT3b
Chen et al. (2015)	CDK1
Cheng et al. (2013)	Cdc7
Cheng et al. (2010)	PIGF
Cheng et al. (2011)	VEGF
Cheng et al. (2012)	proteína SRC
Cheng et al. (2015)	ROS1
Chiang et al. (2008)	Galectina-1
Chien et al. (2016)	FADD
Chiu et al. (2008)	Eritropoietina
Cho et al. (2014)	p300
Choi et al. (2008)	CA9
Chu et al. (2012)	Eps8
Chu et al. (2012)	PKC β II
Chu et al. (2014)	NRP1
Chuang et al. (2011)	TRF1
Ciurea et al. (2015)	Podoplanina
Clauditz et al. (2013)	IMP3
Clausen et al. (2016)	WISP1
Clausen et al. (2016)	RAB25
Coelho et al. (2015)	K17, K19
Cong-Fa et al. (2013)	Keap1, NRF2, Prdx6, CD147
Costa et al. (2015)	E-caderlna, N-caderina, vimentina
Costa et al. (2013)	CD68
Coutinho-Camillo et al. (2010)	Nucleofosmina, p53, Ki-67
Coutinho-Camillo et al. (2013)	PAR-4, PHDLA1
De Maria et al. (2009)	Survivina
De Souza Setubal Destro et al. (2010)	HOXB7
De Vicenti et al. (2013)	FAK
Devipriyaa et al. (2011)	IGF-1R
Dey et al. (2015)	RAB2A, PRDX1
Di Domenico et al. (2011)	N-caderina
Ding et al. (2008)	SENP5
Doll et al. (2015)	ER α ER β
Dong et al. (2015)	c-FOS
Dong et al. (2010)	Id-1
Dos Santos et al. (2012)	NDRG1
Duan et al. (2017)	NEK-2
Emanuelli et al. (2010)	NNMT

Continua

Fabricsius et al. (2011)	$\alpha\text{v}\beta 3$, $\alpha\text{v}\beta 5$, $\alpha 5\beta 1$, osteopontina, vitronectina, fibronectina, fibrinogênio
Facchinetti et al. (2010)	SPHK1
Fan et al. (2013)	Twist, E-caderina, p53
Fan et al. (2014)	Shh, Gli-1, MMP-9, E-caderina
Fang et al. (2011)	RSF-1
Fang et al. (2014)	BST2
Faratzis et al. (2009)	VEGF, Ki-67
Farrukh et al. (2015)	CK13
Feng et al. (2008)	Mcm7, Cdc6
Fernández-Valle et al. (2016)	Kv3.4
Fernández-Valle et al. (2016)	HERG1
Foco et al. (2012)	p53
Franca et al. (2013)	MIF
Fu et al. (2016)	SyK, PLK1
Fu et al. (2011)	MnSOD, GPx, calatase, MPO
Fu et al. (2016)	Oct-4, SOX-2, NANOG
Gan et al. (2014)	G α 12
Gao et al. (2012)	Jab1
Gao et al. (2010)	PAI-1
Garg et al. (2013)	PI3Kp110 α
Gasparoni et al. (2007)	Laminin-5 γ 2
Gissi et al. (2016)	Ki-67
Gokulan e Halagowder (2014)	NICD, Hes-1, c-Myc
Gonçalves et al. (2014)	HLA-G
Gonzalez-Moles et al. (2007)	p21, p16, CD44
Gonzalez-Moles et al. (2010)	Ki-67
Grimm et al. (2012)	ABCB5
Grimm et al. (2013)	Apo10, TKTL1
Grimm et al. (2013)	CD44, RANKL
Grimm et al. (2013)	LDH5
Grimm et al. (2013)	VDR, CD44, Ki-67
Grimm et al. (2014)	GLUT-1, TKTL1
Grimm et al. (2014)	TLR5
Grimm et al. (2016)	CRP
Gulati et al. (2017)	E-caderina, Bcl-2
Gupta et al. (2015)	α -SMA
Hamada et al. (2012)	DF3/MUC-1
Hamada et al. (2012)	MUC-1
Han et al. (2017)	pDCs - CD123
Hande et al. (2015)	p53
Harada et al. (2017)	Estatimina 1
Harada et al. (2016)	GalNAc-T3
Harishankar et al. (2016)	Notch4, MAG

Continuação

Harshani et al. (2014)	Glut-1
He et al. (2014)	CD68, CD163, SOX2, ALDH1, CD44
He et al. (2015)	Bmi-1
He et al. (2008)	ATM
Hsia et al. (2016)	APE1/Ref1
Hu et al. (2015)	S100A4
Hu et al. (2016)	E-caderina, vimentina, CD68, CD163
Huang et al. (2013)	keap1, NRF2
Huang et al. (2014)	SPP1, PAI-1, calveolina-1
Huang et al. (2012)	Ciclina D1
Hung et al. (2009)	Asb6
Huo et al. (2014)	CuZn-SOD, catalase
Hwang et al. (2009)	Ep-CAM
Imajyo et al. (2012)	E-caderina, vimentina, Brachyury
Ingale et al. (2014)	Osteopontina
Jatinder et al. (2013)	E-caderina, β -catenina
Jayalakshmi et al. (2014)	S100A4
Jiang et al. (2012)	β 2-microglobulina
Jing et al. (2015)	PA-28 γ
Jou et al. (2011)	ZNF510
Jung et al. (2015)	VEGF, CD31/PECAM1, EFNB2, angiopoietina-1, angiopoietina-2
Jyotsna et al. (2014)	Glut-1
Kalle et al. (2012)	CK 8/18, CK 19, MMP-9
Kauppila et al. (2013)	TLR5
Kauppila et al. (2015)	TLR9, MMP-13
Kawasaki et al. (2011)	TS, DPD, CD82
Kawashiri et al. (2009)	Actina de músculo liso, vimentina, desmina, Azan
Kazakydazan et al. (2017)	VEGF-C, DSG3
Kazutoshi et al. (2010)	MK
Khan et al. (2009)	Survivina, p53
Kidani et al. (2009)	EZH2
Kimura et al. (2016)	ARNT2
Kitahara et al. (2008)	E-caderina, β -catenina
Kyosue et al. (2013)	p75NTR, Ki-67, CK5, CK14
Klimowicz et al. (2012)	Ki-67
Klimowicz et al. (2013)	Vimentina, CAIX, Ki-67, BAX
Ko et al. (2017)	AKR1B10
Kondo et al. (2011)	CA9, Ki-67, GLUT-1
Kong et al. (2015)	TWIST1 e ZEB2
Kumar et al. (2015)	hnRNPD, hnRNPK, 14-3-3 ζ
Kumar et al. (2015)	S100A2
Kumar et al. (2016)	EB1
Lan et al. (2015)	iNOS, p53
Lee et al. (2015)	CTHRC1

Continua

Continuação

Lee et al. (2012)	Axl
Lee et al. (2014)	DDX3
Lee et al. (2014)	pAxl
Lee et al. (2013)	Snail
Lei et al. (2007)	MMP-2, MMP-9
Leung et al. (2009)	Pin1
Li et al. (2013)	Angiopoietina-2, VEGF
Li et al. (2013)	Angiopoietina-2, VEGFR-3
Li et al. (2016)	Angiopoietina-2
Li et al. (2014)	Snail, pERM
Li et al. (2015)	Moesina, E-caderina, 120p-catenina
Liao et al.(2011)	NNMT1, Apoa-1, 14-3-3 zeta
Lin et al. (2008)	ANXA1
Lin et al. (2016)	VEGF-C, WISP-1
Lin et al. (2017)	TIAM1
Lin et al. (2014)	GALNT2
Lin et al. (2008)	HIF-1 α
Lin et al. (2014)	CK1 ϵ , CK1 δ
Lin et al. (2008)	p34cdc2
Lin et al. (2012)	EPOR
Lin et al. (2012)	HDGRF
Liping et al. (2010)	Survivina
Liu et al. (2014)	miR-134, WWOX
Liu et al. (2014)	LC3B, p62
Liu et al. (2015)	Beclina-1, Beclina-2
Liu et al. (2010)	E-caderina, vimentina, β -catenina
Lo Muzio et al (2013)	p120catenina
Lo Muzio et al. (2014)	p63
Loeschke et al. (2016)	HMGA2, p16
Logeswari et al. (2014)	Podoplanina
Lourenço et al. (2010)	Claudina-7
Luo et al. (2015)	Osteopontina
Lv et al. (2014)	PTHrP
Ma et al. (2011)	PFN2
Ma et al. (2016)	Estatimina
Ma et al. (2017)	CREPT
Macha et al. (2010)	TC21
Magnussen et al. (2014)	uPAR, PAI-1
Mahima et al. (2015)	Ki-67
Mallick et al. (2009)	Mcl-1
Marioni et al. (2016)	Relaxina-2
Martin-Ezquerria et al. (2010)	Myc, Ciclina D1, EGFR, p53
Matsuo e Kawano et al. (2014)	AQP3
Mehendirrata et al. (2014)	E-caderina

Continua

Continuação

Michifuri et al. (2012)	ALDH-1, SOX2
Mincione et al. (2008)	TGF β -1, T β RI, T β R-II
Mishra et al. (2015)	GSK3 α , GSK3 β
Moar-Antelo et al. (2012)	BCL-10
Mohtasham et al. (2009)	MMP-9, E-caderina
Monteiro et al. (2016)	CD44v6, podoplanina, p63, MMP-9
Nagler et al. (2010)	TSP0, Skp2, p27
Navgekar et al. (2016)	Desmogleína-3
Naher et al. (2012)	STAT3, IL22-R
Nakabayash et al. (2014)	PITX1
Nakamura et al. (2008)	MTNR1A
Naruse et al. (2011)	VEGF-A, VEGF-C, pm-TOR, HIF-1 α
Naruse et al. (2015)	p-mTOR
Nayak et al. (2013)	VEGF-A, Decorina
Ni et al. (2014)	CD208
Ni et al. (2015)	TLR-7
Nomura et al. (2007)	Grp94
Nomura et al. (2009)	ATG16L1
Oh et al. (2017)	SOX7
Oliveira-neto et al. (2007)	PCNA, Ki-67, ciclina B1
Omar et al. (2015)	TLR4, TLR5, MIB-1
Ota et al. (2008)	MK
Pannone et al. (2007)	hTERT
Pannone et al. (2011)	Aurora B
Pannone et al. (2014)	E-caderina, Ki-67
Pappa et al. (2014)	STAT1 e PSTAT1
Parhar et al. (2015)	Podoplanina
Peng et al. (2009)	Hsp27
Perez-Sayanz et al. (2012)	CA-IX
Perez-Sayanz et al. (2014)	c-myc
Piao et al. (2012)	USP22
Pinto et al. (2010)	FAS, ErbB2
Poosaria et al. (2015)	Survivina, caspase-3
Pradhan et al. (2011)	CYP1B1
Prapinjumrune et al. (2010)	FADD
Pyo et al. (2007)	E-caderina, P-caderina, N-caderina
Ravindran et al. (2015)	Nestina, Musashi-1
Rector et al. (2017)	pS4S8, RPA
Reis et al. (2010)	PDCD4
Ren et al. (2016)	IL-6, TNF- α
Rikardisen et al. (2015)	Plectina
Rocchetti et al. (2008)	uPAR
Rodrigo et al. (2011)	ANXA2
Rodriguez et al. (2014)	PROX1
Rodriguez et al. (2007)	Mab C7, Nup88
Rodríguez et al. (2007)	MGMT

Continua

Rosado et al. (2012)	FAK, p53
Rosado et al. (2013)	E-caderina e β -catenina
Ruan et al. (2007)	Midiquina (MK)
Saito et al. (2013)	ALY
Sales et al. (2016)	VEGFA
Santos et al. (2015)	DAP1
Sartini et al. (2015)	Pokemon
Sasahira et al. (2016)	STOX2, MIA
Sato et al. (2011)	PER1, PER3
Sawant et al. (2016)	CD44, Oct4, c-Myc
Sawant et al. (2014)	Vimentina
Sawh et al. (2007)	MGMT
Sawhney et al. (2009)	ALCAM
Seema et al. (2013)	VEGFA, decorina
Sen et al. (2016)	EpCAM
Sgambato et al. (2010)	α -Dg
Shang et al. (2007)	VEGF
Shigeishi et al. (2009)	RHAMM
Shimane et al. (2013)	ASC
Shimizu et al. (2012)	ANXA10
Shimizu et al. (2008)	MMP-1, IL-8
Shin et al. (2015)	p-Akt
Shinozuka et al. (2009)	CEACAM1
Shinriki et al. (2014)	NGAL
Shiogama et al. (2013)	EZH2, BMI-1
Shrestha et al. (2007)	MMP-2, TIMP-2
Somasundaram et al. (2016)	Ep-ICD, EpEx
Stasikowska-Kanicka et al. (2017)	CD53, CD68, langerina, triptase, CD31
Su et al. (2016)	TRIM14
Suarez-Roa et al. (2012)	MMP-1, MMP-9, MMP-2, MMP-7, MMP-3, MMP-13, MMP-11
Subramani et al. (2015)	Osteopontina
Sumino et al. (2015)	ISG-15
Suzuki et al. (2007)	Hsp27
Suzuki et al. (2016)	TMOD1
Tamura et al. (2010)	MCM7, geminina
Tanji et al. (2007)	RUNX3
Tekkesin et al. (2011)	Hsp27, Hsp60, Hsp70
Thang et al. (2016)	CDCA1
Thangaraj et al. (2016)	MMP-9, E-caderina
Tokuzen et al. (2016)	CDCA5
Tripathi et al. (2012)	DLC1
Tsai et al. (2008)	RCAS1
Tseng et al. (2009)	SERPINB1

Continuação

Uehara et al. (2012)	ADAM12
Vallonthaiel et al. (2016)	p27
Van der brand et al. (2010)	ALCAM
Velmurugan et al. (2016)	ANP32A
Vicent-Chong et al. (2014)	MMP-13
Wang et al. (2015)	LIN28B
Wang et al. (2014)	FAP
Wang et al. (2012)	MICA
Wang et al. (2017)	B7-H6
Wang et al. (2008)	Nm23-H1
Wang et al. (2012)	Shh, Ptch, Gli-1
Wang et al. (2017)	5hmc
Wang et al. (2008)	RACK1
Wang et al. (2009)	RACK1
Watanabe et al. (2010)	PCNA, Ki-67, ciclina B1
Webber et al. (2017)	H3K9ac, Ki-67, vimentina
Weber et al. (2014)	CD68, CD11c, CD163, MRC1
Weiming et al. (2014)	NRP1
Wen et al. (2015)	FLOT-2
Weng-Cheng et al. (2014)	DNMT3b
Wu et al. (2017)	VISTA
Wu et al. (2013)	TPX2, Aurora
Wushou et al. (2012)	Twist, Snail, Slug
Xia et al. (2014)	GRP78, HPA
Xia et al. (2014)	AEG-1
Xiao et al. (2017)	Bit1
Xiao-Ying et al. (2014)	Gadd45a
Xie et al. (2014)	Shp2
Xu et al. (2011)	CXCR1, CXCR2
Xue et al. (2017)	HoxB9
Yamada et al. (2011)	CRKII
Yamada et al. (2014)	cortactina, CRKII
Yamada et al. (2016)	Skp2
Yamada et al. (2010)	Cortactina
Yan et al. (2010)	MAC30
Yan et al. (2011)	GLI-1, GLI-2
Yang et al. (2016)	TLR4, NFkBapBP65
Yang et al. (2015)	iNOS, p53
Yashwant et al. (2014)	Osteopontina
Ye et al. (2008)	IL-8, MMP-9
Yoon et al. (2011)	Cripto-1
Yoon et al. (2013)	KITENIN
Yoon et al. (2015)	SOX-4
You et al. (2014)	DEC1
Yu et al. (2007)	MTA1
Yu et al. (2011)	GBP1

Continua

Conclusão

Yu et al. (2014)	MCM5
Yuan et al. (2014)	PKM2, LDH5
Zaid et al. (2014)	E-caderina, β -catenina
Zanaruddin et al. (2013)	MMP1, RHOC, LAMC2, HER-2/neu, INHBA, ITGB4, CDH1, LGALS3, c-MET
Zedan et al. (2015)	p53
Zhang et al. (2016)	Nup88
Zhang et al. (2011)	TRB3, p-Akt
Zhang et al. (2009)	Bcl-2, Bax
Zhang et al. (2013)	p21, p27, survivina
Zhang et al. (2014)	VHL
Zhang et al. (2015)	BT-H3, TLT2
Zhang et al. (2008)	cPLA(2), COX2
Zhang et al. (2016)	RACK1
Zhao et al. (2013)	Id-1, p-AKT, p-GSK3 β , pHSF1
Zhong et al. (2007)	CK19
Zhong et al. (2007)	MMP-2, MMP-9
Zhong et al. (2010)	E-caderina, vimentina
Zhou et al. (2016)	ADAR1

Fonte: o autor

Um total de 389 marcadores imuno-histoquímicos foi encontrado em todos os 362 artigos analisados, isto é, independente do risco de viés. Entre esses artigos, os cinco marcadores mais estudados foram a E-caderina, presente em 21 artigos, seguida do Ki-67 em 15, o p53 em 11, a MMP-9 em 10 e a β -catenina em 8. O gráfico 5.1 mostra os cinco imuno-marcadores mais citados entre os trabalhos coletados na primeira seleção, dentro dos critérios de inclusão e exclusão.

Gráfico 5.1 - Marcadores imuno-histoquímicos mais citados no total de 362 artigos analisados, independente do risco de viés, dentro dos critérios de inclusão e exclusão

Fonte: o autor

5.1 Análise de risco de viés dos artigos selecionados

Do total de 362 artigos selecionados dentro dos critérios de inclusão e exclusão, foram observados 128 estudos com alto risco de viés (Tabela 5.2), 90 estudos com risco moderado de viés (Tabela 5.3) e 144 estudos com baixo risco de viés (Tabela 5.4). A distribuição percentual dos artigos selecionados dentro dos critérios por risco de viés encontra-se representada no gráfico 5.2.

Gráfico 5.2 - Porcentagem de artigos com marcadores imuno-histoquímicos relacionados ao prognóstico e sobrevida dos pacientes com carcinoma epidermoide oral de acordo com o risco de viés

Fonte: o autor

Tabela 5.2 - Análise dos estudos com alto risco de viés.

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	%Sim	Risco de viés
Abbas et al. (2007)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
Afrem et al. (2014)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
Afrem et al. (2016)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
Alam et al. (2011)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	18,2	Alto
Alnema et al. (2010)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	9,1	Alto
Andishetadbir et al. (2015)	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Angadi e Angadi (2015)	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Balasundaram et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	36,4	Alto
Bartuli et al. (2012)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	45,5	Alto
Bath et al. (2017)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Brady et al. (2007)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	18,2	Alto
Cai et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	36,4	Alto
Chan et al. (2014)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Chandolia et al. (2016)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
Chandrashekar et al. (2015)	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Chanthammachat et al. (2013)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	18,2	Alto
Chiu et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	45,5	Alto
Ciurea et al. (2015)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Costa et al. (2015)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
De Maria et al. (2009)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	27,3	Alto
Destro et al. (2010)	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	45,5	Alto

Continua

Continuação

Devipriyaa et al. (2011)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
Dey et al. (2015)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Ding et al. (2008)	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	36,4	Alto
Doll et al. (2015)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Dong et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	36,4	Alto
Duan et al. (2017)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	45,5	Alto
Fabricius et al. (2011)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	27,3	Alto
Farrukh et al. (2015)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	9,1	Alto
Feng et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	36,4	Alto
Foco et al. (2012)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	27,3	Alto
Franca et al. (2013)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Gan et al. (2014)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Gao et al. (2010)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Garg et al. (2013)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	9,1	Alto
Gonzalez-Moles et al. (2007)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Grimm et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	45,5	Alto
Gulati et al. (2017)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Gupta et al. (2015)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Hande et al. (2015)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Harishankar et al. (2016)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Harshani et al. (2014)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
He et al. (2014)	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	45,5	Alto
He et al. (2008)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Huo et al. (2014)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Jayalakshmi et al. (2014)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	45,5	Alto
Jiang et al. (2012)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Jou et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	36,4	Alto

Continua

Continuação

Jung et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	45,5	Alto
Jyotsna et al. (2014)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Kalle et al. (2012)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	18,2	Alto
Kawasaki et al. (2011)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Kazakydazan et al. (2017)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	27,3	Alto
Khan et al. (2009)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Kimura et al. (2016)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Lee et al. (2014)	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Lee et al. (2013)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Lei et al. (2007)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
Li et al. (2016)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
Lin et al. (2016)	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Lin et al. (2017)	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Lin et al. (2014)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
Lo Muzio et al. (2014)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
Logeswari et al. (2014)	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Mahima et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	45,5	Alto
Mallick et al. (2009)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Martin-Ezquerria et al. (2010)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	27,3	Alto
Matsuo et al. (2014)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	27,3	Alto
Mehendirrata et al. (2014)	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	27,3	Alto
Michifuri et al. (2012)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	27,3	Alto
Mincione et al. (2008)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Mishra et al. (2015)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Moar-Antelo et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	36,4	Alto
Mohtasham et al. (2009)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	36,4	Alto
Navgekar et al. (2016)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto

Continua

Continuação

Naher et al. (2012)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	18,2	Alto
Nakabayash et al. (2014)	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Nomura et al. (2009)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	36,4	Alto
Omar et al. (2015)	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	45,5	Alto
Pannone et al. (2007)	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	36,4	Alto
Parhar et al. (2015)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	9,1	Alto
Poosaria et al. (2015)	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	18,2	Alto
Pradhan et al. (2011)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	27,3	Alto
Ren et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	45,5	Alto
Rodriguez et al. (2014)	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	45,5	Alto
Rodríguez et al. (2007)	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	45,5	Alto
Rosado et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	36,4	Alto
Sales et al. (2016)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Sartini et al. (2015)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Sato et al. (2011)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Sen et al. (2016)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	45,5	Alto
Shang et al. (2007)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Shimizu et al. (2012)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Shin et al. (2015)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	45,5	Alto
Shrestha et al. (2007)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Stasikowska-Kanicka et al. (2017)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	36,4	Alto
Su et al. (2016)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	45,5	Alto
Suarez-Roa et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	45,5	Alto
Subramani et al. (2015)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Suzuki et al. (2007)	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	36,4	Alto
Tekkesin et al. (2011)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto

Continua

Continuação

Tokuzen et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	45,5	Alto
Tseng et al. (2009)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
Uehara et al. (2012)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Van der brand et al. (2010)	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	36,4	Alto
Wang et al. (2014)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Wang et al. (2012)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Wang et al. (2008)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Wang et al. (2009)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	45,5	Alto
Weber et al. (2014)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Xiao-Ying et al. (2014)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Xu et al. (2011)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Yamada et al. (2010)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	36,4	Alto
Yan et al. (2010)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	27,3	Alto
Yang et al. (2015)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	36,4	Alto
Yashwant et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	27,3	Alto
Yoon et al. (2011)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	27,3	Alto
Yoon et al. (2013)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	9,1	Alto
You et al. (2014)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	27,3	Alto

Continua

Conclusão

Zaid et al. (2014)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	18,2	Alto
Zedan et al. (2015)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	27,3	Alto
Zhang et al. (2016)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	36,4	Alto
Zhang et al. (2015)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	36,4	Alto
Zhang et al. (2008)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	27,3	Alto
Zhang et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	45,5	Alto
Zhong et al. (2007)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	36,4	Alto
Zhong et al. (2010)	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	18,2	Alto
Zhou et al. (2016)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	27,3	Alto
% total de SIM	31.3	8.6	10.2	72.7	6.3	0.8	5.5	10.9	50.8	10.9	31.3		
% total de Não por questão	68.8	91.4	89.8	27.3	93.8	99.2	94.5	89.1	49.2	0.0	68.8		

Fonte: o autor

Tabela 5.4 - Análise dos estudos com risco moderado de viés.

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	%SIM	Risco de viés
Brockmeyer et al. (2014)	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Brusevold et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Byatnal et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Chang et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	54,5	Moderado
Chen et al. (2009)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Chen et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Chen et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Chen et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Chiang et al. (2008)	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	54,5	Moderado
Cho et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Chu et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Chuang et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	63,6	Moderado
Clauditiz et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Clausen et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Cong-Fa et al. (2013)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Costa et al. (2013)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Dong et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Emanuelli et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Facchinetti et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Fan et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Gao et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Gasparoni et al. (2007)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Gokulan e Halagowder (2014)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Gonçalves et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Hamada et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Han et al. (2017)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado

Continua

Continuação

Harada et al. (2017)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
He et al. (2015)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Hu et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Huang et al. (2013)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Huang et al. (2014)	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Huang et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Hung et al. (2009)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Kawashiri et al. (2009)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Kazutoshi et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Kidani et al. (2009)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Kitahara et al. (2008)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Kyosue et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Lan et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Leung et al. (2009)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Li et al. (2014)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Li et al. (2015)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Lin et al. (2014)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Lin et al. (2008)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Marioni et al. (2016)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Nagler et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Nakamura et al. (2008)	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Naruse et al. (2011)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Nayak et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Nomura et al. (2007)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Oh et al. (2017)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Oliveira-neto et al. (2007)	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Ota et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Pannone et al. (2011)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado

Continua

Continuação

Perez-Sayanz et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Piao et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Prapinjumrune et al. (2010)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Pyo et al. (2007)	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Rector et al. (2017)	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Reis et al. (2010)	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Rocchetti et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Rodriguez et al. (2007)	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Ruan et al. (2007)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Sasahira et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Sawant et al. (2014)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Seema et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Shigeishi et al. (2009)	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Shinozuka et al. (2009)	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Shiogama et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Suzuki et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Tamura et al. (2010)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Tanji et al. (2007)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Thang et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Vallonthaiel et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Watanabe et al. (2010)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Webber et al. (2017)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Weiming et al. (2014)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Wen et al. (2015)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Weng-Cheng et al. (2014)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Xiao et al. (2017)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Yamada et al. (2011)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Yamada et al. (2014)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado

Continua

Conclusão

Yamada et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Ye et al. (2008)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Yu et al. (2007)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	54,5	Moderado
Yu et al. (2011)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Zhang et al. (2009)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	63,6	Moderado
Zhang et al. (2014)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	63,6	Moderado
Zhao et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
Zhong et al. (2007)	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	54,5	Moderado
% total de SIM	84.4	38.9	1.1	95.6	93.3	61.1	7.8	24.4	98.9	60.0	95.6		
% total de Não por questão	14.4	61.1	98.9	4.4	6.7	36.7	91.1	73.3	1.1	40.0	2.2		

Fonte:o autor

Tabela 5.4 - Análise dos estudos com baixo risco de viés.

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	%SIM	Risco de viés
Aquino et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Arantes et al. (2016)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Attramadal et al.(2015)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Auzair et al. (2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Bacchiochi et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Böckelman et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Bose et al. (2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Buim et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Chang et al. (2009)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Chang et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Chang et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Chang et al. (2017)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Chauhan et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Chen et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Chen et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Chen et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Chen et al. (2007)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Cheng et al. (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Cheng et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Cheng et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Cheng et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Cheng et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Chien et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Choi et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo

Continua

Continuação

Chu et al. (2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Chu et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Clausen et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Coelho et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Coutinho-Camillo et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Coutinho-Camillo et al. (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
De Vicenti et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Di Domenico et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Dos Santos et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Fan et al. (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Fang et al. (2011)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Fang et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Faratzis et al. (2009)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Fernández-Valle et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Fernández-Valle et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Fu et al. (2016)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Fu et al. (2011)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Fu et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Gissi et al. (2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Gonzalez-Moles et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Grimm et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Grimm et al. (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Grimm et al. (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo

Continua

Continuação

Grimm et al.(2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Grimm et al. (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Grimm et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Grimm et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Hamada et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Harada et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Hsia et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Hu et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Hwang et al. (2009)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Imajyo et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Ingale et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Jatinder et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Jing et al. (2015)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Kauppara et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Kauppara et al. (2015)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Klimowicz et al. (2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Klimowicz et al. (2013)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Ko et al. (2017)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Kondo et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Kong et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Kumar et al. (2015)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Kumar et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Kumar et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Lee et al. (2015)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Lee et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Lee et al. (2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Li et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Li et al. (2013a)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo

Continua

Continuação

Liao et al(2011)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Lin et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Lin et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Lin et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Lin et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Liping et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Liu et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Liu et al. (2014a)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Liu et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Liu et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Lo Muzio et al (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Loeschke et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Lourenço et al. (2010)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Luo et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Lv et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Ma et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Ma et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Ma et al. (2017)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Macha et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Magnussen et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Monteiro et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Naruse et al. (2015)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Ni et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Ni et al. (2015)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Pannone et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Pappa et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Peng et al. (2009)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo

Continua

Continuação

Perez-Sayanz et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Pinto et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Ravindran et al. (2015)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Rikardisen et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Rodrigo et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	81,8	Baixo
Rosado et al. (2013)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Saito et al. (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Santos et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Sawant et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Sawh et al. (2007)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Sawhney et al. (2009)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Sgambato et al. (2010)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Shimane et al. (2013)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Shimizu et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Shinriki et al. (2014)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Somasundaram et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Sumino et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Thangaraj et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Tripathi et al. (2012)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Tsai et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Baixo
Velmurugan et al. (2016)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Vicent-Chong et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Wang et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Wang et al. (2017)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo

Continua

Conclusão

Wang et al. (2008)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Wang et al. (2012)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Wang et al. (2017)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Wu et al. (2017)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Wu et al. (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Wushou et al. (2012)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Xia et al. (2014)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Xia et al. (2014)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Xie et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Xue et al. (2017)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Yan et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Yang et al. (2016)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	72,7	Baixo
Yoon et al. (2015)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Yu et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Yuan et al. (2014)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Zanaruddin et al. (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
Zhang et al. (2011)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	72,7	Baixo
Zhang et al. (2013)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	81,8	Baixo
% total de SIM	71.3	49.9	3.857	66.4	85.7	52	10.2	41.3	66.9	66.1	92.0		
% de Não por questão	24.2	45.7	91.74	29.2	9.92	44	85.4	54	28.7	29.5	2.5		

Fonte: o autor

Dentre os 144 estudos com baixo risco, correlacionando-se o ano de publicação com a quantidade de estudos publicados, observaram-se as seguintes quantidades de publicações: em 2007 (2 estudos), em 2008 (8 estudos), em 2009 (5 estudos), em 2010 (10 estudos), em 2011 (13 estudos), em 2012 (16 estudos), em 2013 (20 estudos) e 2017 (7 estudos). Verificou-se que os anos de 2014, 2015 e 2016 apresentaram, cada um, 21 publicações. O gráfico 5.3 mostra, de forma representativa, o número de artigos de baixo risco de viés por ano de publicação.

Gráfico 5.3 - Número de artigos com baixo risco de viés, distribuídos de acordo com o ano de publicação e que tenham analisado marcadores imuno-histoquímicos de prognóstico e sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide de cavidade oral

Fonte: o autor

5.2 Marcadores imuno-histoquímicos relacionados ao prognóstico do carcinoma epidermoide de boca encontrados em artigos com baixo risco de viés

Foi encontrado um total de 148 marcadores imuno-histoquímicos considerados relevantes para prognóstico e sobrevida, de acordo com os autores. Todos encontram-se listados na tabela 5.3.

Tabela 5.3 - Relação de estudos com baixo risco de viés, marcador imuno-histoquímico analisado e marcador considerado relevante para prognóstico e sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide oral.

Estudo	Marcador estudado	Marcador Relevante
Aquino et al. (2012)	pEGFR-Tyr 845	pEGFR-Tyr 845
Arantes et al. (2016)	IL-10, TGF- β 2	IL-10
Attramadal et al.(2015)	SOX2, Ki67, β -catenina	SOX-2
Auzair et al. (2016)	Cav-1, ARPC1-B	Cav-1
Bacchiochi et al. (2008)	uPAR	uPAR
Böckelman et al. (2011)	CIP2A	CIP2A
Bose et al. (2012)	Bax, Bcl-2, Bcl-xl	Bax
Buim et al. (2010)	CD9, CD37, CD63, CD81, CD82	CD9
Chang et al. (2009)	BCL10	BCL10
Chang et al. (2011)	PRDX4, P4HA2	PRDX4
Chang et al. (2011)	MIP-3 α	MIP-3 α
Chang et al. (2017)	HSP90	HSP90
Chauhan et al. (2015)	S100A7, PTMA, hnRNPK, 14-3-3 σ , 14-3-3Z	S100A7, hnRNPK, PTMA
Chen et al. (2008)	β 2M	β 2M
Chen et al. (2012)	KLF4	KLF4
Chen et al. (2016)	5mC	5Mc
Chen et al. (2007)	hTERT	hTERT
Cheng et al. (2013)	Cdc7	Cdc7
Cheng et al. (2010)	PIGF	PIGF
Cheng et al. (2011)	VEGF	VEGF
Cheng et al. (2012)	proteína SRC	proteína SRC
Cheng et al. (2015)	ROS1	ROS1
Chien et al. (2016)	FADD	FADD
Choi et al. (2008)	CA9	CA9
Chu et al. (2012)	PKC β II	PKC β II
Chu et al. (2014)	NRP1	NRP1
Clausen et al. (2016)	WISP1	WISP1
Coelho et al. (2015)	K17, K19	K17
Coutinho-Camillo et al. (2010)	Nucleofosmina, p53, Ki67	Nucleofosmina
Coutinho-Camillo et al. (2013)	PAR-4, PHDLA1	PAR-4, PHDLA1
De Vicenti et al. (2013)	FAK	FAK
Di Domenico et al. (2011)	N-caderina	N-caderina
Dos Santos et al. (2012)	NDRG1	NDRG1
Fan et al. (2013)	Twist, E-caderina, p53	E-caderina
Fang et al. (2011)	RSF-1	RSF-1
Fang et al. (2014)	BST2	BST2
Faratzis et al. (2009)	VEGF, Ki67	Ki67

Continua

Continuação

Fernández-Valle et al.(2016)	Kv3.4	Kv3.4
Fernández-Valle et al. (2016)	HERG1	HERG1
Fu et al. (2016)	SyK, PLK1	SyK, PLK1
Fu et al. (2011)	MnSOD, GPx, calatase, MPO	MnSOD, GPx
Fu et al. (2016)	Oct-4, SOX-2, NANOG	SOX-2
Gissi et al. (2016)	Ki67	Ki67
Gonzalez-Moles et al. (2010)	Ki67	Ki67
Grimm et al. (2012)	ABCB5	ABCB5
Grimm et al. (2013)	Apo10, TKTL1	Apo10, TKTL1
Grimm et al. (2013)	CD44, RANKL	RANKL
Grimm et al.(2013)	LDH5	LDH5
Grimm et al. (2013)	VDR, CD44, Ki67	VDR
Grimm et al. (2014)	GLUT-1, TKTL1	GLUT-1/TKTL1
Grimm et al. (2014)	TLR5	TLR5
Hamada et al. (2012)	DF3/MUC-1	MUC-1
Harada et al. (2016)	GalNAc-T3	GalNAc-T3
Hsia et al. (2016)	APE1/Ref1	APE1/Ref1
Hu et al. (2015)	S100A4	S100A4
Hwang et al. (2009)	Ep-CAM	Ep-CAM
Imajyo et al. (2012)	E-caderina, vimentina, Brachyury	Brachyury
Ingale et al. (2014)	Osteopontina	Osteopontina
Jatinder et al. (2013)	E-caderina, β -catenina	E-caderina, β -catenina
Jing et al. (2015)	PA-28 γ	PA-28 γ
Kauppila et al. (2013)	TLR5	TLR5
Kauppila et al. (2015)	TLR9, MMP-13	TLR9
Klimowicz et al. (2012)	Ki67	Ki67
Klimowicz et al. (2013)	Vimentina, CAIX, Ki67, BAX	CAIX, ki67
Ko et al. (2017)	AKR1B10	AKR1B10
Kondo et al. (2011)	CA9, Ki67, GLUT-1	CA9
Kong et al. (2015)	TWIST1 e ZEB2	TWIST1 e ZEB2
Kumar et al. (2015)	hnRNPD, hnRNPK, 14-3-3 ζ	hnRNPD
Kumar et al. (2015)	S100A2	S100A2
Kumar et al. (2016)	EB1	EB1
Lee et al. (2015)	CTHRC1	CTHRC1
Lee et al. (2012)	Axl	Axl
Lee et al. (2014)	DDX3	DDX3
Li et al. (2013)	Angiopietina-2, VEGF	Angiopietina-2
Li et al. (2013)	Angiopietina-2, VEGFR-3	Angiopietina-2, VEGFR-3
Liao et al.(2011)	NNMT1, ApoA-1, 14-3-3 zeta	14-3-3 zeta
Lin et al. (2008)	ANXA1	ANXA1

Continua

Lin et al. (2008)	HIF-1 α	HIF-1 α
Lin et al. (2012)	EPOR	EPOR
Lin et al. (2012)	HDGRF	HDGRF
Liping et al. (2010)	Survivina	Survivina
Liu et al. (2014)	miR-134, WWOX	WWOX
Liu et al. (2014)	LC3B, p62	LC3B, p62
Liu et al. (2015)	Beclina-1, Beclina-2	Beclina-1, Beclina-2
Liu et al. (2010)	E-caderina, vimentina, β -catenina	E-caderina, vimentina, β -catenina
Lo Muzio et al (2013)	p120catenina	p120catenina
Loeschke et al. (2016)	HMGA2, p16	HMGA2
Lourenço et al. (2010)	Claudina-7	Claudina-7
Luo et al. (2015)	Osteopontina	Osteopontina
Lv et al. (2014)	PTHrP	PTHrP
Ma et al. (2011)	PFN2	PFN2
Ma et al. (2016)	Estatimina	Estatimina
Ma et al. (2017)	CREPT	CREPT
Macha et al. (2010)	TC21	TC21
Magnussen et al. (2014)	uPAR, PAI-1	uPAR, PAI-1
Monteiro et al. (2016)	CD44v6, podoplanina, p63, MMP-9	Podoplanina/MMP-9
Naruse et al. (2015)	p-mTOR	p-mTOR
Ni et al. (2014)	CD208	CD208
Ni et al. (2015)	TLR-7	TLR-7
Pannone et al. (2014)	E-caderina, Ki67	E-caderina
Pappa et al. (2014)	STAT1 e PSTAT1	PSTAT1
Peng et al. (2009)	Hsp27	Hsp27
Perez-Sayanz et al. (2014)	c-myc	c-myc
Pinto et al. (2010)	FAS, ErbB2	FAZ
Ravindran e Devaraj (2015)	Nestina, Musashi-1	Nestina, Musashi-1
Rikardisen et al. (2015)	Plectina	Plectina
Rodrigo et al. (2011)	ANXA2	ANXA2
Rosado et al. (2013)	E-caderina e β -catenina	E-caderina e β -catenina
Saito et al. (2013)	ALY	ALY
Santos et al. (2015)	DAP1	DAP1
Sawant et al. (2016)	CD44, Oct4, c-Myc	Oct4, c-Myc
Sawh et al. (2007)	MGMT	MGMT
Sawhney et al. (2009)	ALCAM	ALCAM
Sgambato et al. (2010)	α -Dg	α -Dg
Shimane et al. (2013)	ASC	ASC
Shimizu et al. (2008)	MMP-1, IL-8	MMP-1, IL-8
Shinriki et al. (2014)	NGAL	NGAL
Somasundaram et al. (2016)	Ep-ICD, EpEx	Ep-ICD

Conclusão

Sumino et al. (2015)	ISG-15	ISG-15
Thangaraj et al. (2016)	MMP-9, E-caderina	MMP-9, E-caderina
Tripathi et al. (2012)	DLC1	DLC1
Tsai et al. (2008)	RCAS1	RCAS1
Velmurugan et al. (2016)	ANP32A	ANP32A
Vicent-Chong et al. (2014)	MMP-13	MMP-13
Wang et al. (2015)	LIN28B	LIN28B
Wang et al. (2017)	B7-H6	B7-H6
Wang et al. (2008)	Nm23-H1	Nm23-H1
Wang et al. (2012)	Shh, Ptch, Gli-1	Ptch, Gli-1
Wang et al. (2017)	Shmc	Shmc
Wu et al. (2017)	VISTA	VISTA
Wu et al. (2013)	TPX2, Aurora	TPX2, Aurora
Wushou et al. (2012)	Twist, Snail, Slug	Twist
Xia et al. (2014)	GRP78, HPA	GRP78, HPA
Xia et al. (2014)	AEG-1	AEG-1
Xie et al. (2014)	Shp2	Shp2
Xue et al. (2017)	HoxB9	HoxB9
Yan et al. (2011)	GLI-1, GLI-2	GLI-1
Yang et al. (2016)	TLR4, NFκaBP65	TLR4, NFκaBP65
Yoon et al. (2015)	SOX-4	SOX-4
Yu et al. (2014)	MCM5	MCM5
Yuan et al. (2014)	PKM2, LDH5	PKM2, LDH5
Zanaruddin et al. (2013)	MMP1, RHOC, LAMC2, HER-2/neu, INHBA, ITGB4, CDH1, LGALS3, c-MET	HER-2/neu, LAMC2, RHOC
Zhang et al. (2011)	TRB3, p-Akt	TRB3
Zhang et al. (2013)	p21, p27, survivina	p21

Fonte: o autor

O marcador mais estudado foi a E-caderina, com 6 artigos (Liu et al., 2010; Fan et al., 2013; Jatinder et al., 2013; Rosado et al., 2013; Pannone et al., 2014; Thangaraj et al., 2016), seguida do Ki-67 com 5 artigos (Faratzis et al., 2009; Gonzáles-Moles et al., 2010; Klimowicz et al., 2012; Klimowicz et al., 2013; Gissi et al., 2016), seguido pela β -catenina (Liu et al., 2010; Jatinder et al., 2013; Rosado et al., 2013) e CA9 (Choi et al., 2008; Kondo et al., 2011; Klimowicz et al., 2013), ambas com 3 artigos. Esses marcadores encontram-se listados no gráfico 5.4.

Os demais marcadores analisados com pelo menos 2 artigos foram: o Twist (Wushou et al., 2012; Fan et al., 2013), a osteopontina (Ingale et al., 2014;

Luo et al, 2015), a angiopoetina-2 (Ang-2) (Li et al, 2013a; Li et al, 2013b), o TLR5 (Kauppila et al, 2013; Grimm et al, 2014b), o Gli-1 (Wang et al., 2012; Yan et al., 2011), o SOX-2 (Attramadal et al, 2015; Fu et al, 2016), o uPAR (Bacchiochi et al, 2008; Magnussen et al, 2014), o LDH5 (Grimm et al, 2013b; Yuan et al, 2014), o TKTL-1 (Grimm et al., 2013a; Grimm et al., 2014a) e o GLUT-1 (Grimm et al., 2014a; Kondo et al., 2011).

Gráfico 5.4 - Marcadores imuno-histoquímicos mais estudados em artigos de baixo risco de viés com estudos de prognóstico e sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide oral no período de 2007 a 2017.

Fonte: o autor

Para esta revisão foram considerados como mais relevantes os marcadores estudados em pelo menos três artigos, como anteriormente feito na literatura (Almangush et al., 2017).

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, foi realizada uma revisão sistemática da literatura para verificar se havia artigos com baixo risco de viés estudando, pela técnica de imuno-histoquímica, marcadores de prognóstico e sobrevida de pacientes portadores de carcinoma epidermoide oral. É importante salientar que para esta pesquisa foram utilizadas cinco bases de dados (PubMed, Scopus, LILACS, LIVIVO e Web of Science) e que foi considerada a cavidade oral como um todo, excetuando-se o lábio. Os carcinomas de lábio foram excluídos por que se considerou que usualmente são decorrentes de outro mecanismo de carcinogênese. Foram encontrados dois estudos prévios de revisão sistemática, os quais também avaliaram a influência de marcadores no prognóstico da doença, porém um deles estudou somente casos de carcinoma epidermoide localizados em língua através de quatro bases de dados (Almangush et al., 2017) e outro realizou a pesquisa baseado apenas em uma base de dados (Rivera et al., 2017).

Em nossa pesquisa foram obtidas 2.972 referências após a busca em todas as cinco bases de dados. Em sua maioria, houve grande quantidade de trabalhos duplicados entre as diferentes bases de dados, assim como dentro de uma mesma base de dados. Após verificação das duplicidades, o principal motivo de exclusão dos trabalhos foi a ausência de grupo controle, isto é, 485 artigos estudaram apenas o tumor.

Foram selecionados para a avaliação qualitativa 362 estudos, os quais encontravam-se dentro dos critérios de inclusão e exclusão predeterminados. A soma de publicações que se enquadraram como alto e moderado risco de viés totalizou 60% dos artigos, e 40% dos artigos apresentavam baixo risco de viés. Apesar do baixo risco de viés, a quase totalidade (91,7%) dos artigos não declarava fatores de confusão, ou as estratégias utilizadas para lidar com essa possível situação. Entre os poucos fatores descritos encontraram-se representatividade da amostra e período de seguimento dos pacientes (Chu et al., 2012; Bose et al., 2012; Klimowicz et al., 2012; Grimm et al., 2013b;

Klimowicz et al., 2013; Rosado et al., 2013; Lee et al., 2014; Ravindran; Devaraj, 2015; Auzair et al., 2016; Gissi et al., 2016).

Quanto à representatividade da amostra, dentre os artigos com baixo risco de viés, somente 5 estudos (3,5%) utilizaram uma quantidade inferior a 50 pacientes no grupo com a doença (Wang et al., 2012; Xia et al., 2014; Arantes et al., 2016; Fu et al., 2016; Chang et al., 2017). Dos artigos com alto risco de viés (128), 77 artigos (60,2%) não atendiam esse critério, e entre aqueles com médio risco de viés (90), 5 artigos (5,6%) apresentavam um número considerado baixo de pacientes com carcinoma epidermoide. Pode-se então considerar que artigos com baixo risco de viés geralmente utilizam mais de 50 pacientes no seu grupo de estudo.

Os artigos em sua quase totalidade informaram sobre a procedência dos anticorpos utilizados nos trabalhos, informação considerada muito importante para esse tipo de estudo, sendo que apenas 11 artigos (de alto e moderado risco) não a apresentaram. Em se tratando da aprovação prévia em comitê de ética, verificou-se que 17 (11,8%) artigos não a mencionaram daqueles considerados de baixo risco de viés (Choi et al., 2008; Lin et al., 2008; Shimizu et al., 2008; Sgambato et al., 2010; Rodrigo et al., 2011; Yan et al., 2011; Grimm et al., 2012; ; Lo Muzio et al., 2013; Fang et al., 2014; Perez-Sayanz et al., 2014; Ingale et al., 2014; Pappa et al., 2014; ; Xie et al., 2014; Clausen et al., 2016; Somasundaram et al., 2016; Yang et al., 2016; Wu et al., 2017), quando daqueles com alto risco de viés, 63 (49%) não mencionaram esse critério.

Dos estudos com baixo risco de viés, nenhum respondeu a todas as questões do MASTARI, isto é, 11 deles (Tsai et al., 2008; Liu et al., 2010; Bose et al., 2012; Klimowicz et al., 2012; Coutinho-Camillo et al., 2013; Grimm et al., 2013; Lee et al., 2014; Magnussen et al., 2014; Auzair et al., 2016; Fernández-Valle et al., 2016; Gissi et al., 2016) responderam de forma positiva a maioria das questões da avaliação qualitativa, ou seja, não responderam a uma única questão, e obtiveram o índice de 90,9% na escala do risco de viés. As questões não respondidas foram a 3 ou 7, isto é, fatores de confusão e motivos pela perda de seguimento.

Em relação aos testes estatísticos relacionados à sobrevida, ao se observar os artigos com alto risco de viés, verificou-se que somente 9 estudos informaram, na seção correspondente aos testes estatísticos, que utilizaram o método de Kaplan-Meier para análise de sobrevida dos pacientes (Pannone et al, 2007; Rodríguez et al., 2007; Suzuki et al., 2007; Ding et al., 2008; Nomura et al., 2009; Van der brand et al., 2010; Alam et al., 2011; Bartuli et al., 2012; He et al., 2014; Rodriguez et al., 2014), enquanto que no grupo de risco de viés moderado, a ausência de utilização do método de Kaplan-Meier foi observada somente no estudo de Chang et al (2008). Todos os estudos com baixo risco de viés utilizaram o método de Kaplan-Meier para análise da sobrevida dos pacientes com carcinoma epidermoide oral em função do tempo. Entretanto, alguns trabalhos não realizaram a análise multivariada com o método de regressão de Cox (Bacchioni et al., 2008; Buim et al., 2010; Macha et al., 2010; Pinto et al., 2010; Di Domenico et al., 2011; Kondo et al., 2011; Aquino et al., 2012; De Vicenti et al., 2013; Rosado et al., 2013; Saito et al., 2013; Wu et al., 2013; Chu et al, 2014; Pannone et al., 2014; Ni et al., 2014; Ingale et al., 2014; Attramadal et al., 2015; Sumino et al., 2013; Yoon et al., 2015 Arantes et al., 2016; Fernández-Valle et al., 2016; Chang et al., 2017).

Quanto aos marcadores imuno-histoquímicos encontrados, a E-caderina foi o marcador mais citado entre os estudos com baixo risco de viés, uma vez que foi estudada por 6 trabalhos distintos (Liu et al., 2010; Fan et al., 2013; Jatinder et al., 2013; Rosado et al., 2013; Pannone et al., 2014; Thangaraj et al., 2016), todos eles relacionando a perda de expressão desse marcador com a pior sobrevida. A relação entre esse marcador e o prognóstico do carcinoma epidermoide oral também foi relatada por Luo et al (2015), que, por intermédio de uma meta-análise com 9 estudos, verificaram que pacientes com a expressão reduzida da E-caderina apresentavam pior sobrevida global.

Liu et al (2010) foi um dos artigos que analisou a relação entre a expressão da E-caderina com a vimentina, e a β -catenina com características clinicopatológicas específicas do carcinoma epidermoide oral. A reduzida expressão da β -catenina esteve associada com parâmetros como recorrência e óbito devido à doença. A sobrevida dos pacientes também pôde ser melhor estimada através da expressão da vimentina e E-caderina. Embora Luo et al

(2014) tenham considerado a E-caderina como um marcador independente de prognóstico do carcinoma epidermoide oral. Adicionalmente, Rosado et al (2013), em um estudo com 69 pacientes portadores de carcinoma epidermoide, observaram, pela técnica de imuno-histoquímica, que tanto a E-caderina como a β -catenina, a despeito de estarem significativamente associadas com parâmetros como grau histológico e envolvimento linfonodal, não foram consideradas fatores de prognóstico independentes na análise de sobrevida livre da doença.

Outro marcador bem estudado quando se observa o prognóstico do carcinoma epidermoide oral, é o Ki-67. Entre os artigos de baixo risco de viés, esse marcador foi citado por 5 pesquisas distintas (Faratzis et al., 2009; Gonzáles-Moles et al., 2010; Klimowicz et al., 2012; Klimowicz et al., 2013; Gissi et al., 2016). Coutinho-Camilo et al (2010) identificaram correlações entre a imunoexpressão da Nucleofosmina, Ki-67 e p53 em amostras de carcinoma epidermoide oral e as características clinicopatológicas da doença. Os autores demonstraram que o aumento da expressão do Ki-67 estava associado com a ocorrência de metástase linfonodal, bem como a expressão da Nucleofosmina esteve associada à recorrência local. Em relação ao p53, não foi encontrada diferença estatística da sobrevida global entre os casos que apresentaram alta e baixa expressão do marcador.

Gissi et al (2016) realizaram um estudo prospectivo de 55 pacientes com carcinoma epidermoide oral no qual avaliaram a expressão do Ki-67 em cada paciente nas amostras de biópsias obtidas, bem como na mucosa considerada clinicamente normal e oposta ao sítio anatômico acometida pela neoplasia. Os autores observaram que o Ki-67 na mucosa clinicamente e histologicamente não-neoplásica poderia ser um marcador prognóstico para o carcinoma epidermoide oral. Isso sugere que, em um mesmo indivíduo, podem-se existir regiões anatômicas já biologicamente comprometidas, distantes à neoplasia primária. Idealmente, portanto, é importante que o grupo constituído como controle seja contemplado por indivíduos saudáveis e sem doença prévia.

Entre os marcadores imuno-histoquímicos mais estudados entre os artigos de baixo risco de viés foram os marcadores β -catenina (Jatinder et al,

2013; Liu et al, 2010; Rosado et al, 2013) e CA9 (Choi et al., 2008; Klimowicz et al., 2013; Kondo et al., 2011), ambos com 3 citações. Klimowicz et al (2013) avaliaram o impacto prognóstico da enzima CA9, e Ki-67 em pacientes com carcinoma epidermoide oral. Esses autores, utilizando o método da imuno-histoquímica, verificaram que a alta expressão no estroma tumoral do CA9 e a baixa expressão de Ki-67 nas células tumorais, estão relacionadas com a piora significativa da sobrevida doença-específica. Sugerem ainda que a correlação de mais de um marcador seja importante para avaliar o desfecho da evolução clínica da doença.

Ao se observar os demais estudos com baixo risco de viés, identificamos diferentes marcadores citados por pelo menos duas publicações diferentes, como o Twist (Wushou et al, 2012; Fan et al, 2013), a osteopontina (Ingale et al, 2014; Luo et al, 2015), Ang-2 (Li et al, 2013a; Li et al, 2013b), TLR5 (Kauppila et al, 2013; Grimm et al, 2014), Gli-1 (Yan et al, 2011; Wang et al, 2012), o SOX-2 (Attramadal et al, 2015; Fu et al, 2016), o uPAR (Bacchiochi et al, 2008; Magnussen et al, 2014), o LDH5 (Grimm et al, 2013; Yuan et al, 2014). Todos esses marcadores, quando se apresentaram com maior expressão pela imuno-histoquímica, foram relacionados, pelos autores, com um pior prognóstico do carcinoma epidermoide oral.

Magnussem et al. (2014) compararam a expressão dos marcadores uPAR e PAI-1 com variáveis clinicopatológicas do carcinoma epidermoide oral, bem como com a imunomarcação do Ki-67. Os autores verificaram que a baixa expressão do uPAR e PAI-1 esteve associada com a ausência de metástase linfonodal e o Ki-67 não foi relacionado ao óbito relacionado à doença.

Grimm et al (2013) analisaram de forma retrospectiva o potencial prognóstico da expressão do Apo10 e TKTL1 no carcinoma epidermoide oral em relação aos parâmetros clinicopatológicos e sobrevida livre da doença. A expressão do Apo10 estava significativamente associada com o tamanho da neoplasia e com o estágio avançado da doença. Em se tratando do TKTL1, verificou-se que o subgrupo com a expressão maior do marcador apresentou uma sobrevida menor em relação ao subgrupo no qual houve reduzida expressão.

Entre os artigos citados pelo menos uma vez no grupo de baixo risco de viés encontra-se Fernández-Valle et al (2016), que investigaram a expressão da proteína HERG1 no carcinoma epidermoide oral para se estabelecer a sua significância clínica em relação ao desenvolvimento e progressão da doença. Foi demonstrado que o aumento da imunoexpressão do HERG1 estava significativamente associado com o estágio clínico e grau de diferenciação da neoplasia. Os autores consideram que se trata de um marcador importante para a terapia alvo molecular, com o desenvolvimento de drogas mais efetivas para os pacientes com carcinoma epidermoide oral.

Lee *et al* (2014), que discutiram o impacto da expressão do DDX3 em pacientes com carcinoma epidermoide oral, através da investigação da expressão do marcador com as características clinicopatológicas da doença. Os autores verificaram que a reduzida expressão do DDX3 esteve associada com a piora da sobrevida global e comportamento clínico mais agressivo.

O aumento da expressão imuno-histoquímica do RCAS1 em pacientes com carcinoma epidermoide oral foi considerado marcador associado à metástase linfonodal e estágios clínicos mais avançados (Tsai et al., 2008). A curva de Kaplan-Meier mostrou que pacientes com maior expressão do RCAS1 apresentam pior sobrevida. Os autores consideram que se trata de um marcador que pode prever a sobrevida dos pacientes com carcinoma epidermoide oral, bem como a progressão da doença.

A expressão imuno-histoquímica do Cav-1 e ARPC1B no carcinoma epidermoide oral foi avaliada quanto ao impacto no prognóstico da doença (Auzair *et al.*, 2016). Os autores observaram que o Cav-1 e ARPC1B foram encontrados significativamente mais expressos no carcinoma epidermoide do que na mucosa oral normal. Foi possível demonstrar que a baixa expressão do ARPC1B está significativamente associada com metástase linfonodal e estágio avançado da neoplasia. Em relação ao Cav-1, verificou-se que o aumento da expressão do marcador pode ser um indicador de pior prognóstico aos pacientes.

A associação entre proteínas reguladoras da apoptose e o desfecho clínico de pacientes com carcinoma epidermoide oral também foi estudada por

imuno-histoquímica (Bose *et al.*, 2012). As proteínas Bax, Bcl-2 e Bcl-XL foram analisadas nas amostras obtidas da neoplasia e no epitélio normal da cavidade oral. Somente a expressão da proteína Bax esteve associada com a sobrevida doença-específica. Quando apresentava alta expressão, a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 85.7 %, ao passo que a baixa expressão indicou a taxa de 50.3%. Em análise multivariada, a proteína Bax apresentou-se como um preditor independente da sobrevida doença-específica de pacientes com carcinoma epidermoide oral.

Assim, foi possível verificar que uma vasta gama de marcadores imuno-histoquímicos foi estudada nos últimos dez anos. Encontramos um total de 389 marcadores imuno-histoquímicos, incluindo isoformas de proteínas, analisados em pesquisas efetuadas no período de 2007 a 2017. Comparando o total de artigos selecionados e os estudos com baixo risco de viés, os marcadores mais citados em ambos grupos foram a E-caderina, citada em um total de 21 artigos sendo apenas 6 com baixo risco de viés, enquanto que o Ki-67 foi citado em um total de 15 artigos sendo 5 artigos de boa qualidade e a β -catenina citada em 8 artigos, sendo 3 com baixo risco de viés.

A expressão de E-caderina é inversamente relacionada à expressão de Ki-67 e em algumas publicações analisada conjuntamente com a β -catenina (Liu *et al.*, 2010; Rosado *et al.*, 2013). O pior prognóstico está relacionado à baixa expressão de E-caderina (Liu *et al.*, 2010; Fan *et al.*, 2013; Jatinder *et al.*, 2013; Rosado *et al.*, 2013; Pannone *et al.*, 2014; Thangaraj *et al.*, 2016) e, em contrapartida, à alta expressão de Ki-67 (Faratzis *et al.*, 2009; Klimowicz *et al.*, 2012; Klimowicz *et al.*, 2013; Gissi *et al.*, 2016).

Esses resultados permitem considerar essas proteínas como bons marcadores de prognóstico e sobrevida, e que estudos devem ser realizados com o uso combinado das mesmas com o objetivo de refinar o poder preditivo para esses parâmetros.

7 CONCLUSÕES

Entre os marcadores mais utilizados na literatura, em artigos com baixo risco de viés, a E-caderina, Ki-67, β -catenina e o CA9, foram estudados em três ou mais artigos com baixo risco de viés, estando todos relacionados ao prognóstico e sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide de cavidade oral.

REFERÊNCIAS¹

- Alam H, Gangadaran P, Bhate AV, Chaukar DA, Sawant SS, Tiwari R et al. Loss of keratin 8 phosphorylation leads to increased tumor progression and correlates with clinico-pathological parameters of OSCC patients. PLoS ONE. 2011 nov; 6(11): e27767. doi: 10.1371/journal.pone.0027767.
- Almangush A, Heikkinen I, Mäkitie AA, Coletta RD, Läärä E, Leivo I et al. Prognostic biomarkers for oral tongue squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2017 sep;117(6):856. doi:10.1038/bjc.2017.244.
- Almeida CPG, Goulart BNG. Como minimizar vieses em revisões sistemáticas de estudos observacionais. Rev CEFAC. 2017 jul-ago;19(4): 551-55. <https://dx.doi.org/10.1590/1982-021620171941117>.
- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2018. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
- Aquino G, Pannone G, Santoro A, Liguori G, Franco R, Serpico R. pEGFR-Tyr 845 expression as prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a tissue-microarray study with clinic-pathological correlations. Cancer Biol Ther. 2012 Sep;13(11):967-77. doi: 10.4161/cbt.20991.
- Arantes DA, Costa NL, Mendonca EF, Silva TA, Batista AC. Overexpression of immunosuppressive cytokines is associated with poorer clinical stage of oral squamous cell carcinoma. Arch Oral Biol. 2016 Jan;61:28-35. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.10.013
- Attramadal CG, Halstensen, TS, Dhakal HP, Ulekleiv, C. H, Boysen ME, Nesland JM et al. High nuclear SOX2 expression is associated with radiotherapy response in small (T1/T2) oral squamous cell carcinoma. Oral Pathol & Med. 2015 Aug;44(7):515-22. doi: 10.1111/jop.12261.
- Auzair LB, Vincent-Chong VK, Ghani WM, Kallarakkal TG, Ramanathan A, Lee CE. Caveolin 1 (Cav-1) and actin-related protein 2/3 complex, subunit 1B (ARPC1B) expressions as prognostic indicators for oral squamous cell carcinoma (OSCC). Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Jul;273(7):1885-93. doi: 10.1007/s00405-015-3703-9.
- Bacchiochi R, Rubini C, Pierpaoli E, Borghetti G, Procacci P, Nocini PF et al. Prognostic value analysis of urokinase-type plasminogen activator receptor in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. BMC Cancer. 2008 Aug; 8:220. doi: 10.1186/1471-2407-8-220.

¹ De acordo com estilo Vancouver

Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010 Jun;46(6):414-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.009.

Bose P, Klimowicz, A. C, Kornaga E, Petrillo SK, Matthews TW, Chandarana S et al Bax expression measured by AQUAnalysis is an independent prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2012 Aug;12

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde – SAS. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro:INCA,2017

Briner RB, Denyer D. Systematic Review and Evidence Synthesis as a Practice and Scholarship Tool. *The Oxford Handbook of Evidence-Based Management.* 2012 Sep. doi:10.1093/oxfordhb/9780199763986.013.0007.

Buim MEC, Lourenco SV, Carvalho KC, Cardim R, Pereira C, Carvalho AL et al. Downregulation of CD9 protein expression is associated with aggressive behavior of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology.* 2010 mar;46(3):166-71. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.009.

Burnham, JF. Scopus database: a review. *Biomed Digit Libr [Internet].* 2006 Mar [citado 8 mar 2006];3(1). Disponível em: <http://www.bio-diglib.com/content/3/1/1>.

Canese K, Weiss S. *The NCBI Handbook*. 2nd edition. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2013.

Castro AA, Clarck OAC, Atallah, AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS). *Sao Paulo Med J.* 1997 may-jun;115(3):1423-26.

Chang WC, Tsai PT, Lin, CK, Shieh YS, Chen YW. Expression pattern of heat shock protein 90 in patients with oral squamous cell carcinoma in northern Taiwan. *Br J Oral Maxillofacial Surg.* 2017 Apr;55(3):281-86. doi: 10.1016/j.bjoms.2017.01.008.

Choi SW, Kim JY, Park JY, Cha IH, Kim J, Lee S. Expression of carbonic anhydrase IX is associated with postoperative recurrence and poor prognosis in surgically treated oral squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2008 sep; 39(9): 1317-22. doi: 10.1016/j.humpath.2007.10.026.

Chu PY, Hsu, NCH, Lin, SH, Hou MF, Yeh KT. High nuclear protein kinase C β II expression is a marker of disease recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2012 Sep;32(9):3987-91.

Chu W et al. Neuropilin-1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition by stimulating nuclear factor-kappa B and is associated with poor prognosis in

human oral squamous cell carcinoma. PLoS One. 2014 Jul;9(7): e101931. doi: 10.1371/journal.pone.0101931.

Clausen MJAM, Melchers LJ, Mastik MF, Slagter-Menkema L, Groen HJM, van der Laan B et al. Identification and validation of WISP1 as an epigenetic regulator of metastasis in oral squamous cell carcinoma. Genes Chromosomes Cancer. 2016 Jan;55(1):45-59. doi: 10.1002/gcc.22310.

Cobein MV. Evolução dos sistemas de retenção, fixação e ancoragem extraoral na reabilitação bucomaxilofacial [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2014

Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. Ann Intern Med. 1997;1(127):380-7.

Coutinho-Camillo CM, Lourenço SV, Nonogaki S, Vartanian JG, Nagai MA, Kowalski LP et al. Expression of PAR-4 and PHLDA1 is prognostic for overall and disease-free survival in oral squamous cell carcinomas. Virchows Archiv. 2013 Jul;463(1):31-9.

De Vicente JC, Rosado P, Lequerica-Fernandez P, Allonca E, Villallain L, Hernandez-Vallejo G. Focal adhesion kinase overexpression: Correlation with lymph node metastasis and shorter survival in oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 2013 Jun;35(6):826-30. doi: 10.1002/hed.23038.

Di Domenico M, Pierantoni GM, Feola A, Esposito F, Laino L, De Rosa A et al. Prognostic significance of N-Cadherin expression in oral squamous cell carcinoma. Anticancer Res. 2011 Dec;31(12):4211-8.

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017

Estrela C. Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa. 3 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2018.

Fan CC, Wang TY, Cheng YA, Jiang SS, Cheng CW, Lee AY L et al. Expression of E-cadherin, Twist, and p53 and their prognostic value in patients with oral squamous cell carcinoma. Cancer Res Clin Onco. 2013 Oct;139(10):1735-44. doi: 10.1007/s00432-013-1499-9.

Fang KH, Kao HK, Chi LM, Lyang Y, Liu SC, Hseuh C et al. Overexpression of BST2 is associated with nodal metastasis and poorer prognosis in oral cavity cancer. Laryngoscope. 2014 Sep;124 (9): 354-60. doi: 10.1002/lary.24700

Faratzis G, Tsiambas E, Rapidis AD, Machaira A, Xiromeritis K, Patsouris E. VEGF and ki 67 expression in squamous cell carcinoma of the tongue: An immunohistochemical and computerized image analysis study. Oral Oncol. 2009 Jul;45(7):584-88.

Feller L, Lemmer J. Oral squamous cell carcinoma: epidemiology, clinical presentation and treatment. *Journal of Cancer Therapy*. 2012 Aug; 3(4):263-68. doi: 10.4236/jct.2012.34037.

Fernández-Olavarria A, Mosquera-Pérez R, Díaz-Sánchez RM, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. The role of serum biomarkers in the diagnosis and prognosis of oral cancer: A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2016;8:e184–193. doi: 10.4317/jced.52736.

Fernandez-Valle Á, Rodrigo JP, Rodríguez-Santamarta T, Villaronga MÁ, Álvarez-Teijeiro S, García-Pedrero JM et al. HERG1 potassium channel expression in potentially malignant disorders of the oral mucosa and prognostic relevance in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016 Nov;38(11):1672-78. doi: 10.1002/hed.24493.

Figueiredo MLF, Silva MR, Wendes WC. Revisão sistemática: um caminho para evidências na produção científica de enfermagem. *Rev Saúde em Foco*. 2014 Jan-Jun;1(1):72-81.

Fu TY, Hsieh IC, Cheng JT, Tsai MH, Hou YY, Lee JH. Association of OCT4, SOX2, and NANOG expression with oral squamous cell carcinoma progression. *Oral Pathol Med*. 2016 Feb;45(2):89-95. doi: 10.1111/jop.12335.

Gissi DB, Gabusi A, Tarsitano A, Badiali G, Marchetti C, Morandi L. Ki67 overexpression in mucosa distant from oral carcinoma: A poor prognostic factor in patients with long-term follow-up. *Craniomaxillofacial Surgery*. 2016 Sep;44(9):1430-5. doi: 10.1016/j.jcms.2016.06.011.

Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Gil-Montoya JA, Esteban F, Bravo M et al. Analysis of Ki-67 expression in oral squamous cell carcinoma: why Ki-67 is not a prognostic indicator. *Oral Oncol*. 2010 Jul;46(7):525-30. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.020.

Grimm M, Krimmel M, Polligkeit J, Alexander D, Munz A, Kluba S et al. ABCB5 expression and cancer stem cell hypothesis in oral squamous cell carcinoma. *Eur Cancer*. 2012 Nov;48(17):3186-97.

Grimm M, Schmitt S, Teriete P, Biegner T, Stenzl A, Hennenlotter J et al. A biomarker based detection and characterization of carcinomas exploiting two fundamental biophysical mechanisms in mammalian cells. *BMC Cancer*. 2013a Dec;13:569. doi: 10.1186/1471-2407-13-569.

Grimm M. et al. Increased LDH5 expression is associated with lymph node metastasis and outcome in oral squamous cell carcinoma. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2013b Apr;30(4):529-40. doi: 10.1007/s10585-012-9557-2.

Grimm M, Munz A, Teriete P, Nadtschi T, Reinert S et al. GLUT-1(+)/TKTL1(+) coexpression predicts poor outcome in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*. 2014a Jun;117(6):743-53. doi: 10.1016/j.oooo.2014.02.007.

Grimm M, Munz A, Exarchou A, Polligkeit J, Reinert S et al. Immunohistochemical detection of *Helicobacter pylori* without association of TLR5 expression in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2014b Jan;43(1):35-44. doi: 10.1111/jop.12082.

Ingale Y, Routray S, Kheur SM, Kheur M, Mohanty N et al. Evaluating the efficacy of osteopontin expression as a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma in the Indian subpopulation. *Oral and Maxillofacial Pathol*. 2014 Sep;18(Suppl1):S11-5. doi: 10.4103/0973-029X.141327.

Jatinder K, Meenakshi S, Siddhartha D, Kumar SN, Anurag S et al. Clinical significance of altered expression of β -catenin and E-cadherin in oral dysplasia and cancer potential link with ALCAM expression. *PLoS One*. 2013 Jun;8(6):e67361. doi:10.1371/journal.pone.0067361.

Klimowicz AC, Bose P, Nakoneshny SC, Dean M, Huang L, Chandarana S et al. Basal Ki67 expression measured by digital image analysis is optimal for prognostication in oral squamous cell carcinoma. *Eur Cancer*. 2012 Sep;48(14):2166-74

Klimowicz, AC, Bose P, Petrillo SK, Magliocco AM, Dort, JC, Brockton NT et al. The prognostic impact of a combined carbonic anhydrase IX and Ki67 signature in oral squamous cell carcinoma. *Br Cancer*. 2013 Oct;109(7): 1859-66. doi: 10.1038/bjc.2013.533.

Kloda LA, Bartlett JC. Formulating answerable questions: question negotiation in evidence-based practice. *Can Health Libr Assoc*. 2013;34(2):55-60.

Kondo Y, Yoshikawa K, Omura Y, Shinohara A, Kazaoka Y, Sano J et al. Clinicopathological significance of carbonic anhydrase 9, glucose transporter-1, Ki-67 and p53 expression in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2011 May;25 (5):1227-33. doi: 10.3892/or.2011.1216.

Lee CH, Lin SH, Yang SF, Yang SM, Chen MK, Lee H et al. Low/negative expression of DDX3 might predict poor prognosis in non-smoker patients with oral cancer. *Oral Dis*. 2014 Jan;20(1):76-83. doi: 10.1111/odi.12076.

Li C, Sun C, Fun J, Geng N, Li C, Liao J et al. Angiopoietin-2 expression is correlated with angiogenesis and overall survival in oral squamous cell carcinoma. *Medical Oncology*. 2013a Jun;30(2):571. doi.org/10.1007/s12032-013-0571-2.

Li, C. et al. Expression of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 Correlates with Lymphangiogenesis and Angiogenesis and

Affects Survival of Oral Squamous Cell Carcinoma. Plos One. 2013b Sep;8(9): doi: 10.1371/journal.pone.0075388.

Lin CY, Jeng YM, Chou HY, Hsu HC, Yuan RH, Chiang CP, Kuo MY, et al. Nuclear localization of annexin A1 is a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma. J Surg Oncol. 2008 May;97(6): 544-50. doi: 10.1002/jso.20992.

Liu LK, Jiang XY, Zhou XX, Wang DM, Song XL, Jiang HB et al. Upregulation of vimentin and aberrant expression of E-cadherin/beta-catenin complex in oral squamous cell carcinomas: correlation with the clinicopathological features and patient outcome. Mod Pathol. 2010 Feb; 23(2): 213-24. doi: 10.1038/modpathol.2009.160.

Lo Muzio L, Pannone G, Santarelli A, Bambini F, Mascitti M, Rubini C, et al. Is expression of p120ctn in oral squamous cell carcinomas a prognostic factor? Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology. 2013 Jun; 115(6):789-798. doi:10.1016/j.oooo.2013.03.006

Luo SD, Chen YJ, Liu CT, Rau KM, Chen YC, Tsai HT, et al. Osteopontin involves cisplatin resistance and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. Biomed Res. 2015:508587. doi: 10.1155/2015/508587.

Macha MA, Matta A, Sriram U, Thakkar A, Shukla NK, Datta GS. Clinical significance of TC21 overexpression in oral cancer. J Oral Pathol Med. 2010 Jul;39(6):477-85. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00854

Magnussen S, Rikardsen OG, Hadler-Olsen E, Uhlin-Hansen L, Steigen SE, Svineng G, et al. Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) are potential predictive biomarkers in early stage oral squamous cell carcinomas (OSCC). Plos One. 2014 Jul;9(7):doi:10.1371/journal.pone.0101895

Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 Jul;102(1):67-76.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009 Jul;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

Müller B, Poley C, Pössel J, Hagelstein A, Gübtz T. LIVIVO – the vertical search engine for life sciences. Datenbank Spektrum. 2017 Jan;19(1):29-34. doi: 10.1007/s13222-016-0245-2

Ni YH, Huang XF, Ding L, Wang ZY, Hu QG, Hou Y Y. Accumulation of CD208(+) Mature dendritic cells does not correlate with survival time in oral squamous cell carcinoma patients. Oral Maxillofacial Surg. 2014 Nov;72(11):2178-85. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.038.

Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. Evidence based clinical practice. Part 1—well structured clinical questions. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2003 Oct-Dec; 49(4):445-9.

Nomura H, Uzawa K, Yamano Y, Fushimi K, Ishigami T, Kouzu Y et al. Overexpression and altered subcellular localization of autophagy-related 16-like 1 in human oral squamous-cell carcinoma: correlation with lymphovascular invasion and lymph-node metastasis. *Hum Pathol*. 2009 Jun;40(1):83-91.

Pannone G, Santoro A, Feola A, Bufo P, Papagerakis P, Lo Muzio L, et al. The role of E-cadherin down-regulation in oral cancer: CDH1 gene expression and epigenetic blockage. *Curr Cancer Drug Targets*. 2014; 14(2): 115-27.

Pappa E, Nikitakis N, Vlachodimitropoulos D, Avgoustidis D, Oktseloglou V, Papadogeorgakis, N. Phosphorylated signal transducer and activator of transcription-1 immunohistochemical expression is associated with improved survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofacial Surg*. 2014 Jan;72(1): 211-21. doi: 10.1016/j.joms.2013.06.198.

Pérez-Sayáns M, Peñaranda JMS, Iruegas EP, Diz PG, Almeida MRD, Angueira FB et al. Quantitative determination of c-myc facilitates the assessment of prognosis of OSCC patients. *Oncology Reports*. 2014 Apr; 31(4): 1677-82. doi:10.3892/or.2014.3040.

Pinto LS , de Aguiar FC Jr, Kowalski LP, Graner, E, Lopes, M. A. FAS and ErbB2 expression in early local recurrent oral cancer. *J Oral Pathol Med*. 2010 Feb;39(2):176-81. doi:10.1111/j.1600-0714.2009.00822.

Ravindran G, Devaraj H. Prognostic significance of neural stem cell markers, Nestin and Musashi-1, in oral squamous cell carcinoma: expression pattern of Nestin in the precancerous stages of oral squamous epithelium. *Clin Oral Investig*. 2015 Jul;19(6): 1251-60

Rivera C, Oliveira AK, Costa RAP, De Rossi T, Paes Leme AF. Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncol*. 2017 Sep; 72:38-47. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.003.

Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep;8(9): 11884-94.

Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep;8(9): 11884-94.

Rodrigo JP, Lequerica-Fernandez, P, Rosado P, Allonca E, Garcia-Pedrero JM, de Vicente JC. Clinical significance of annexin A2 downregulation in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011 Dec;33(12): 1708-14. doi:10.1002/hed.21661.

Rodríguez MJ, Acha A, Ruesga MT, Rodríguez C, Rivera JM, Aguirre JM et al. Loss of expression of DNA repair enzyme MGMT in oral leukoplakia and early

oral squamous cell carcinoma. A prognostic tool?. *Cancer lett.* 2007 Jan;245(1-2):263-8.

Rosado P, Lequerica-Fernandez P, Fernandez S, Allonca E, Villallain L, de Vicente JC et al. E-cadherin and beta-catenin expression in well-differentiated and moderately-differentiated oral squamous cell carcinoma: relations with clinical variables. *Br J Oral Maxillofacial Surg.* 2013 Mar;51(2):149-56. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.03.018.

Saito Y, Kasamatsu A, Yamamoto A, Shimizu T, Yokoe H, Sakamoto Y et al. ALY as a potential contributor to metastasis in human oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res Clinl Oncol.* 2013 Apr;139(4): 585-94. doi: 10.1007/s00432-012-1361-5.

Saks FC. Busca booleana: teoria e prática [monografia]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Sociais Aplicadas; 2005.

Santosh ABR, Jones T., Harvey J. A review on oral cancer biomarkers: Understanding the past and learning from the present. *J Can Res The.* 2016 Apr-Jun;12(2):486-92. doi:10.4103/0973-1482.176414.

Sgambato A, Caredda E, Leocata P, Rossi G, Boninsegna A, Vitale A et al. Expression of alpha-dystroglycan correlates with tumour grade and predicts survival in oral squamous cell carcinoma. *Pathology.* 2010 Apr;42(3): 248-54. doi:10.3109/00313021003631361.

Shimizu Y, Kondo S, Shirai A, Furukawa M, Yoshizaki T. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 and interleukin-8 gene promoter predicts poor prognosis in tongue cancer. *Auris Nasus Larynx.* 2008 Sep;35(3):381-89. doi: 10.1016/j.anl.2007.12.002.

Somasundaram RT, Kaur J, Leong I, MacMillan C, Witterick IJ, Walfish PG et al. Subcellular differential expression of Ep-ICD in oral dysplasia and cancer is associated with disease progression and prognosis. *BMC Cancer.* 2016 Jul; 16: 486. doi: 10.1186/s12885-016-2507-7.

Sumino J, Uzawa N, Okada N, Miyaguchi K, Mogushi K, Takahashi K, et al. Gene expression changes in initiation and progression of oral squamous cell carcinomas revealed by laser microdissection and oligonucleotide microarray analysis. *Int J Cancer.* 2013;132(3):540-548.

Thangaraj SV, Shyamsundar V, Krishnamurthy A, Ramani P, Ganesan K, Muthuswami M et al. Molecular portrait of oral tongue squamous cell carcinoma shown by integrative meta-analysis of expression profiles with validations. *Plos One.* 2016 Jun;11(6):e0156582. doi: 10.1371/journal.pone.0156582.

The Joanna Brigs Institute. Reviewers´Manual: 2014 edition. Australia: University of Adelaide; 2014.

Troiano G, Mastrangelo F, Caponio VCA, Laino L, Cirillo N, Lo Muzio L. Predictive prognostic value of tissue-Based microRNA expression in oral squamous cell carcinoma: a Systematic Review and meta-analysis. *J Dent Res*. 2018 Mar;22034518762090. doi:10.1177/0022034518762090.

Tsai TC, Yu CH, Cheng SJ, Liu BY, Chen HM, Chiang CP. Expression of RCAS1 is significantly associated with the progression and prognosis of oral squamous cell carcinomas in Taiwan. *Oral Oncol*. 2008 Aug;44(8): 759-66. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.08.020.

Uman L.S. Systematic reviews and Meta-Analysis. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Feb;20(1):57-9.

Van den Brand M. Takes RP, Blokpoel-deRuyter M, Slootweg PJ, Van Kempen LCL. Activated leukocyte cell adhesion molecule expression predicts lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2010 May; 46(5):393-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.001.

Wang J, Li C, Yang D, Jian X, Jiang Can-Hua. Clinico-pathological significance of MHC-I type chain-associated protein A expression in oral squamous cell carcinoma. *Asian Pac J C P*. 2012;13(2):715-8.

Wu R, Li MH, Zuo WW, Gao S, Zhang RH. Expressions of TPX2 and Aurora a in oral squamous cell carcinoma tissue and their clinical significances. *Jilin Univ Med Edition*. 2013 Jul;39(4):768-72. doi: 10.7694/jldxyxb20130426.

Wushou A, Pan HY, Liu W, Tian Z, Wang LZ, Shali S et al. Correlation of Increased Twist With Lymph Node Metastasis in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillof Surg*. 2012 Jun;70(6):1473-9.

Xia F et al. Glucose-regulated protein 78 and heparanase expression in oral squamous cell carcinoma: correlations and prognostic significance. *World J Surg Oncol*. 2014 apr; 12, p. 121, Apr 25 2014.

Xia X, Du R, Zhao L, Sun W, Wang X et al. Expression of AEG-1 and microvessel density correlates with metastasis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2014 Apr;45(4):858-65. doi: 10.1016/j.humpath.2013.08.030.

Xie H, Huang S, Li W, Zhao H, Zhang T, Zhang, D. Upregulation of Src homology phosphotyrosyl phosphatase 2 (Shp2) expression in oral cancer and knockdown of Shp2 expression inhibit tumor cell viability and invasion in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Feb;117(2): 234-42. doi: 10.1016/j.oooo.2013.10.018.

Yan M, Wang L, Zuo H, Zhang Z, Chen W, Mao L et al. HH/GLI signalling as a new therapeutic target for patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2011 Jun;47(6): 504-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.03.027.

Yang J, Liu D, Kathri KS, Wang J, Zhang G, Meng C et al. Prognostic value of toll-like receptor 4 and nuclear factor-kappa Bp65 in oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*. 2016 Dec;122(6):753-64. doi: 10.1016/j.oooo.2016.08.002.

Yoon TM, Kim SA, Cho WS, Lee DH, Lee JK, Park YL et al. SOX4 expression is associated with treatment failure and chemoradioresistance in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2015 Nov;15:8888. doi: 10.1186/s12885-015-1875-8.

Yuan C, Li Z, Wang Y, Qi B, Zhang W, Ye J et al. Overexpression of metabolic markers PKM2 and LDH5 correlates with aggressive clinicopathological features and adverse patient prognosis in tongue cancer. *Histopathology*. 2014 Nov;65(5):595-605. doi: 10.1111/his.12441.