

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

CAROLINE CARNAÚBA PEIXOTO ROSÁRIO
GABRIELA TORRES DA SILVEIRA

**RELAÇÃO ENTRE O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E CÂNCER ORAL
EM ADULTOS JOVENS: REVISÃO SISTEMÁTICA**



MACEIÓ-AL
2024.2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

CAROLINE CARNAÚBA PEIXOTO ROSÁRIO
GABRIELA TORRES DA SILVEIRA

**RELAÇÃO ENTRE O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E CÂNCER ORAL
EM ADULTOS JOVENS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para conclusão do curso de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Marília Matos Amorim

Co-Orientador: Luiz Carlos Oliveira dos Santos

MACEIÓ-AL

2024.2

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Jone Sidney A. de Oliveira – CRB-4 – 1485

R789r Rosário, Caroline Carnaúba Peixoto.
Relação entre o papiloma vírus humano (hpv) e câncer oral em adultos
jovens: revisão sistemática. / Caroline Carnaúba Peixoto Rosário, Gabriela
Torres da Silveira. – 2024.
56 f. : il.

Orientadora: Marília de Matos Amorim.
Co-Orientador: Luiz Carlos Oliveira dos Santos.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) –
Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Odontologia. Maceió,
2024.

Bibliografia: f. 40-52.
Anexos: f. 53-56.

1. Neoplasias Bucais. 2. Adulto Jovem. 3. Papilomavírus Humanos. I.
Título.

CDU: 616.314



FOLHA DE APROVAÇÃO

CAROLINE CARNAÚBA PEIXOTO ROSÁRIO
GABRIELA TORRES DA SILVEIRA

RELAÇÃO ENTRE O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E CÂNCER ORAL EM ADULTOS JOVENS: REVISÃO SISTEMÁTICA

BANCA EXAMINADORA: (colher as assinaturas)

Documento assinado digitalmente
gov.br MARILIA DE MATOS AMORIM
Data: 16/05/2025 23:17:05-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

TITULAÇÃO E NOME COMPLETO – ORIENTADOR

Documento assinado digitalmente
gov.br LUIZ ARTHUR BARBOSA DA SILVA
Data: 17/05/2025 08:43:50-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

TITULAÇÃO E NOME COMPLETO - EXAMINADOR

Documento assinado digitalmente
gov.br ELISA MIRANDA COSTA
Data: 17/05/2025 09:15:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

TITULAÇÃO E NOME COMPLETO - EXAMINADOR

APROVADA EM: ____/____/____

Coordenação dos Trabalhos de Conclusão de Curso da FOUFAL

AGRADECIMENTOS DO TCC

Caroline Carnaúba Peixoto Rosário

Primeiramente à Deus como a maior prova de amor por nós e que, sem Ele, nunca teria chegado aonde cheguei. Seguido pelos meus pais: Irene, que sempre tira de onde não tem para me dar e Francisco, uma grande inspiração profissional na minha vida. Aos meus avós Petrúcio, Elba e Carnaúba que sempre se preocuparam com os meus próximos passos; e à minha avó materna, Dinorá, que, por vezes, se preocupa mais comigo do que eu mesma. Aos meus irmãos Theo e Lucca que amo com todo o meu coração. Nunca, jamais deixarei de honrar e exaltar às minhas tias que colaboraram financeiramente durante os meus anos de curso: Isabella, Ianne, Paula e Sandra. Não esquecendo dos meus maiores suportes emocionais: Nayara, minha melhor amiga que presenciou cada etapa feliz e infeliz da minha vida e meu namorado José Petrúcio, que faz de tudo para me ter bem. Aos meus amigos de jornada: Marcelly, Heloísa, Gabriela, Jenifer, Lavínia, Renata, Ellen, Mateus e Gabriel que foram alívio cômico nesses anos. Por fim, agradecer aos meus orientadores Marília e Luiz Carlos. Não poderia ter escolhido orientação melhor no trabalho mais importante da minha vida acadêmica.

Gabriela Torres da Silveira

Agradeço aos meus pais, Agostinho José Pessoa da Silveira e Maria Elma Torres da Silveira, pelo apoio, cuidado, amor incondicional e pela fé que põem em mim todos os dias; agradeço ao meu irmão mais velho, Gabriel Torres da Silveira, por se fazer presente mesmo morando tão longe e por sempre estar disposto a me ajudar quando mais preciso; agradeço ao Nilo, o queridinho da casa, por ser a minha companhia de quatro patas predileta. Aos meus amigos, em especial aos Caroners, os altos e baixos da graduação ficaram mais leves graças a cada um de vocês. Aos meus orientadores, Marília de Matos Amorim e Luiz Carlos Oliveira dos Santos, obrigada por toda a ajuda, paciência, orientação e companheirismo durante a construção desse trabalho. Aos meus professores, obrigada por despertarem meu interesse e exigirem nada além do meu melhor. À Universidade Federal de Alagoas, obrigada por ter sido minha casa e fonte do meu amadurecimento durante esses cinco anos.

RESUMO

Introdução: Dado o aumento de casos de câncer oral diagnosticados em adultos jovens e a exposição limitada aos fatores etiológicos tradicionais (alcoolismo e tabagismo), a infecção viral, dentre elas o HPV, surge como um possível fator causal. **Objetivo:** Verificar se o HPV é um fator de risco no desenvolvimento de câncer oral em pacientes jovens. **Metodologia:** Este estudo foi registrado na plataforma PROSPERO e conduzido conforme o protocolo PRISMA. A busca eletrônica foi realizada em três bases científicas a partir da estratégia PECO (P-Participantes: adultos jovens; E-Exposição: presença de HPV; C-Comparação: ausência de HPV; O-Resultados: câncer oral), além da busca manual. A análise do risco de viés dos artigos foi efetuada pelo QUIPS (*Quality In Prognosis Studies*) e pelo NOS (*Newcastle-Ottawa*). **Resultados:** Quatro estudos de coorte com 1.027 participantes foram incluídos. Todos os estudos avaliados obtiveram pontuação “alto risco de viés” em pelo menos um domínio. O risco moderado só apareceu em dois domínios. **Conclusão:** Apesar da hipótese inicial, o HPV demonstrou pouca ou nenhuma associação com o câncer oral em adultos jovens na maioria dos estudos analisados, sendo mais frequente a sua relação com mutações genéticas e alterações na expressão de proteínas importantes na regulação do ciclo celular.

Palavras-Chave: Neoplasias Bucais; Adulto jovem; Papilomavírus Humanos.

ABSTRACT

Introduction: Given the increase in diagnosed cases of oral cancer in young adults and the limited exposure to the traditional etiological factors (alcoholism and smoking), viral infections, such as HPV, arise as a possible causal factor.

Methods: This study was registered on the PROSPERO platform and conducted according to the PRISMA protocol. The electronic search was performed in three scientific databases using the PECO strategy (P-Participants: young adults; E-Exposure: presence of HPV; C-Comparison: absence of HPV; O-Outcome: oral cancer), in addition to a manual search. Risk of bias assessment of the articles was performed using QUIPS (*Quality In Prognosis Studies*) and NOS (*Newcastle-Ottawa*). **Results:** Four cohort studies with 1,027 participants were included. All articles received a “high risk of bias” score in at least one domain. “Moderate risk” only appeared in two domains. **Conclusion:** Despite the initial thought, HPV showed little to no association with oral cancer in young adults in most of the analyzed studies, while its relationship appears to be more frequent with genetic mutations and important protein expression alterations in the regulation of the cell cycle.

Keywords: Mouth Neoplasms; Young Adult; Human Papillomavirus Viruses.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma dos estudos pesquisados e avaliados.....	21
------------	---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Estratégias de busca utilizadas	16
Quadro 2	Descrição dos estudos selecionados - parte 1	24
Quadro 3 -	Descrição dos estudos selecionados - parte 2	25
Quadro 4 -	Descrição dos estudos selecionados - parte 3	27
Quadro 5 -	Avaliação do risco de viés (QUIPS).....	28
Quadro 6 -	Avaliação do risco de viés (NOS).....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AYA	Adolescentes e Adultos Jovens
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CIDs	Classificação Internacional de Doenças
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HPV	Papiloma Vírus Humano
HR-HPV	Papiloma Vírus Humano de alto risco
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	<i>Instituto Nacional de Câncer</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
N.A	Não se aplica
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PECO	P - População, E - Exposição, C - Comparação, O – Outcomes (desfechos)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QUIPS	<i>Quality in Prognosis Studies</i>
RNA-Seq	Sequenciamento do Ácido Ribonucleico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. METODOLOGIA	15
2.1. Protocolo do Estudo e Registro.....	15
2.2. Critérios de Elegibilidade	15
2.3. Fontes de Informação e Estratégia de Busca	16
2.4. Processo de Seleção e Coleta de Dados.....	18
2.5. Avaliação do Risco de Viés dos Estudos.....	18
3. RESULTADOS.....	20
3.1. Seleção de estudos	20
3.2. Características dos Estudos Seleccionados	22
3.3. Avaliação do risco de viés.....	29
4. DISCUSSÃO	32
5. CONCLUSÃO	40
6. REFERÊNCIAS.....	41

MANUSCRITO

1. INTRODUÇÃO

O câncer oral é considerado um problema de saúde pública a nível mundial, inclusive em países desenvolvidos, uma vez que, apesar de prevenível, possui altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (1).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 0,5% a 2% de todas as doenças malignas notificadas são diagnosticadas na região de cabeça e pescoço (2,3). No Brasil, de acordo com os dados do Instituto Nacional de Câncer, foram estimados para cada ano do triênio (2023 - 2025) mais de 15 mil novos casos de câncer oral, sendo aproximadamente 11 mil casos em homens e 4 mil em mulheres (4). O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) informa que, em 2022, ocorreram 4.506 óbitos por câncer oral no total, sendo 3.335 em homens e 1.171 em mulheres, o que corresponde a uma taxa bruta de mortalidade de 3,4 óbitos para cada 100 mil homens e 1,1 óbito para cada 100 mil mulheres (5).

O tipo histológico mais comum de câncer oral é o carcinoma de células escamosas (CCE), o qual é uma neoplasia maligna derivada do epitélio de revestimento e representa mais de 90% dos casos diagnosticados da doença na região de boca (6).

A etiologia da doença é multifatorial e se desenvolve como resultado da interação de múltiplos fatores genéticos, comportamentais e ambientais, com destaque para o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas (7,8). De acordo com Bezerra et al. (2009) (9), mencionaram em sua pesquisa que a distribuição do câncer oral, no Brasil, tem uma maior prevalência em indivíduos autodeclarados tabagistas e etilistas. O estudo realizado por Hashibe et al. (2009) (10) verificou

que a exposição ao álcool e ao tabaco, concomitantemente, aumenta em 4,78 vezes a probabilidade de desenvolver câncer oral, em contrapartida a chance de desenvolvimento da doença com a exposição apenas do álcool foi de 0,79 vezes e do tabaco sozinho de 1,74. Além dos fatores de risco convencionais supracitados, a dieta, o histórico familiar de câncer, a saúde bucal, a exposição ocupacional e as infecções na mucosa oral também são etiologias possíveis do CCE oral (11).

Assim, o perfil epidemiológico da doença é bem definido na literatura, sendo mais recorrente em homens com mais de 40 anos, tabagistas e etilistas crônicos e de baixa renda (6,12,13). Todavia, nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento na incidência do CCE oral em pacientes jovens e com ausência dos fatores de risco predominantes – álcool e/ou tabaco – (14-18), sugerindo que a gênese dessa doença pode estar relacionada a outras causas, como a agentes virais presentes na microbiota oral (19).

A etiologia do CCE oral em adultos jovens ainda não está esclarecida e, devido a isso, estudos têm sugerido que a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) em adultos jovens possa ser uma explicação para o surgimento dessa malignidade, principalmente por conta de mudanças no comportamento sexual que vem acontecendo ao longo dos últimos anos (20,21).

O HPV não faz parte da microbiota bucal homeostática (22), porém, o comportamento sexual do indivíduo pode justificar a sua presença anormal nesse ambiente (23). Este vírus pertence à família Papillomaviridae e tem tropismo por células escamosas da pele e das membranas das mucosas (24). Além disso, tal microorganismo tem mais de 150 tipos identificados, os quais são subdivididos de acordo com a sua capacidade de induzir a transformação

neoplásica: os de alto risco (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66, 68, 13, 73 e 82) e os de baixo risco (25-27). Estimativas mostram que o HPV causa, aproximadamente, 4,5% de todos os cânceres humanos (28), incluindo os de colo do útero, ânus, vagina, pênis, orofaringe, cavidade oral e laringe (29), porém a sua relação com o CCE oral é a única que ainda não está totalmente certa e esclarecida (30).

Apesar de estudos apontarem uma maior prevalência de HPV de alto risco em indivíduos jovens - quando comparados ao grupo idoso - de modo a exaltar uma possível relação deste vírus na contribuição para a carcinogênese (31), ainda não há um consenso na literatura acerca da etiologia do câncer oral neste grupo. Além disso, estudos envolvendo adultos jovens também apresentam divergências em relação ao critério utilizado para a definição da idade de 'paciente jovem', sendo mencionadas várias idades de corte diferentes (32-35).

Assim, para compreender a possibilidade da existência de outras causas e de diferentes grupos de risco do câncer oral, em comparação à literatura convencional, a busca por comprovações científicas que relacionam o HPV com esta neoplasia em adultos jovens torna-se essencial para que se possa descobrir e entender novas perspectivas a respeito da etiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença em discussão. Visto isso, uma revisão sistemática das evidências disponíveis desta correlação pode contribuir para sanar com o futuro panorama do câncer oral. Assim, o presente trabalho buscou responder a seguinte pergunta PECO: "O HPV é um fator de risco para o desenvolvimento do câncer oral em adultos jovens?", tendo como objetivo avaliar a relação entre a infecção pelo HPV e o câncer oral em pacientes jovens.

2. METODOLOGIA

2.1. Protocolo do Estudo e Registro

Esse estudo foi registrado na base de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o protocolo ID: CRD42024571323 em 31 de julho de 2024 e foi reportado de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Porém, os seguintes ajustes foram realizados após o registro inicial: ampliação da idade de corte, exclusão de comportamento sexual como variável a ser analisada e adoção da ferramenta QUIPS para análise do risco de viés. Uma pergunta norteadora foi definida para auxiliar as buscas nas bases de dados científicas: “O Papilomavírus Humano (HPV) é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer oral em adultos jovens?”.

2.2. Critérios de Elegibilidade

O critério de elegibilidade foi definido a partir da estratégia PECO:

- Participantes (P): Indivíduos de ambos os sexos, sem distinção étnica com faixa etária entre 18 e 50 anos, caracterizando-os como adultos jovens;
- Exposição (E): Presença de exposição ao HPV com diagnóstico confirmado;
- Comparação (C): Ausência de exposição ao HPV com diagnóstico negativo;
- Outcomes/Desfechos (O): Câncer oral.

Assim, os critérios de inclusão foram: estudos observacionais analíticos (coorte e caso-controle) e revisões sistemáticas que relacionaram HPV com o câncer oral (CID C00 até C09) em pacientes jovens, sendo eles, respectivamente: neoplasia maligna de lábio, da base da língua, de outras partes e de partes não especificadas da língua, da gengiva, do assoalho de boca, do palato, de outras partes e de partes não especificadas da boca, da glândula parótida, de outras glândulas salivares maiores e as não especificadas e a de amígdala. Como critério de exclusão foi definido: estudos que consideram indivíduos acima de 50 anos como adultos jovens, estudos que não realizam recorte de idade, artigos que incluem outros vírus além do HPV e artigos que avaliam câncer oral e de orofaringe juntos.

2.3. Fontes de Informação e Estratégia de Busca

A busca da literatura foi realizada por dois investigadores (CCPR e GTS) de forma independente e foi conduzida nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus e Web of Science. A busca eletrônica foi realizada inicialmente em 1 de julho de 2024 nos idiomas português, inglês e espanhol, sem restrições da data de publicação. Para identificar mais artigos, as referências de alguns dos estudos incluídos foram pesquisadas manualmente e a triagem de dados não publicados também foi realizada usando o Google acadêmico.

A estratégia de busca foi desenvolvida a partir de termos dos Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH), sinônimos e palavras-chave livres relacionadas com o objetivo deste estudo, bem como os operadores booleanos AND e OR.

Quadro 1 - Estratégias de buscas utilizadas

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed (n=48)	((Mouth Neoplasms[Title/Abstract] OR Mouth Neoplasm[Title/Abstract] OR Oral Neoplasms[Title/Abstract] OR Oral Neoplasm[Title/Abstract] OR Cancer of Mouth[Title/Abstract] OR Mouth Cancers[Title/Abstract] OR Mouth Câncer[Title/Abstract] OR Oral Cancer[Title/Abstract] OR Oral Cancers[Title/Abstract] OR Cancer of the Mouth[Title/Abstract]) AND (Human Papillomavirus Viruses[Title/Abstract] OR Human Papillomavirus Virus[Title/Abstract] OR Human Papilloma Virus[Title/Abstract] OR Human Papilloma Viruses[Title/Abstract] OR Human Papillomavirus[Title/Abstract] OR Human Papillomaviruses[Title/Abstract] OR HPV Human Papillomavirus[Title/Abstract] OR HPV Human Papillomaviruses[Title/Abstract] OR Human Papillomavirus Viruses HPV[Title/Abstract])) AND (Adult[Title/Abstract] OR Adults[Title/Abstract] OR Young Adult[Title/Abstract] OR Young Adults[Title/Abstract])
Scopus (n=231)	(TITLE-ABS-KEY ("Mouth Neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY ("Mouth Neoplasm") OR TITLE-ABS-KEY ("Oral Neoplasm") OR TITLE-ABS-KEY ("Oral Neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY ("Cancer of Mouth") OR TITLE-ABS-KEY ("Mouth Cancers") OR TITLE-ABS-KEY ("Mouth Cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("Oral Cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("Oral Cancers") OR TITLE-ABS-KEY ("Cancer of the mouth") AND TITLE-ABS-KEY ("Human Papillomavirus Viruses") OR TITLE-ABS-KEY ("Human Papillomavirus Virus") OR TITLE-ABS-KEY ("Human Papilloma Virus") OR TITLE-ABS-KEY ("Human Papilloma Viruses") OR TITLE-ABS-KEY ("Human Papillomavirus") OR TITLE-ABS-KEY ("Human Papillomaviruses") OR TITLE-ABS-KEY ("HPV Human Papillomavirus") OR TITLE-ABS-KEY ("HPV Human Papillomaviruses") OR TITLE-ABS-KEY ("Human Papillomavirus Viruses HPV") AND TITLE-ABS-KEY (adult) OR TITLE-ABS-KEY (adults) TITLE-ABS-KEY ("Young adult") OR TITLE-ABS-KEY ("Young adults"))
Web of Science (n=352)	((TS=(Mouth Neoplasms OR Mouth Neoplasm OR Oral Neoplasms OR Oral Neoplasm OR Cancer of Mouth OR Mouth Cancers OR Mouth Cancer OR Oral Cancer OR Oral Cancers OR Cancer of the Mouth)) AND TS=(Human Papillomavirus Viruses OR Human Papillomavirus Virus OR Human Papilloma Virus OR Human Papilloma Viruses OR Human Papillomavirus OR Human Papillomaviruses OR HPV Human Papillomavirus OR HPV Human Papillomaviruses OR Human Papillomavirus Viruses HPV)) AND TS=(Adult OR Adults OR Young Adult OR Young Adults)

Fonte: Autores (2025)

2.4. Processo de Seleção e Coleta de Dados

Os artigos encontrados foram exportados para a plataforma Rayyan, com o intuito de auxiliar na organização dos artigos e na remoção de duplicatas. Os estudos foram avaliados por dois investigadores (CCPR e GTS) por meio da leitura independente dos títulos, dos resumos e, posteriormente, dos textos completos para determinar a inclusão ou a exclusão dos artigos a partir dos critérios de elegibilidade. Nos casos em que houve divergência, um terceiro avaliador foi consultado para solucionar a discordância. Os artigos que os resumos não estavam disponíveis foram excluídos.

2.5. Avaliação do Risco de Viés dos Estudos

A análise qualitativa para avaliação do risco de viés de três dos quatro estudos incluídos foi realizada a partir do instrumento QUIPS (*Quality In Prognosis Studies*), ferramenta ideal para avaliar qualitativamente os estudos de sobrevida, os quais avaliam os fatores prognósticos. Assim, os estudos foram avaliados a partir dos seguintes domínios: 1) participação no estudo; 2) atrito de estudo; 3) mensuração dos fatores de prognóstico; 4) mensuração e controle de fatores de confusão; 5) mensuração do desfecho; e 6) abordagens de análise (Anexo 1).

Embora a maioria dos estudos incluídos tenha sido avaliada pela ferramenta QUIPS, a escala de Newcastle-Ottawa (NOS) foi utilizada em um estudo que não avaliou fatores prognósticos. Nesse caso, a NOS foi considerada mais adequada por ser uma ferramenta amplamente empregada na avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais, especialmente de coorte,

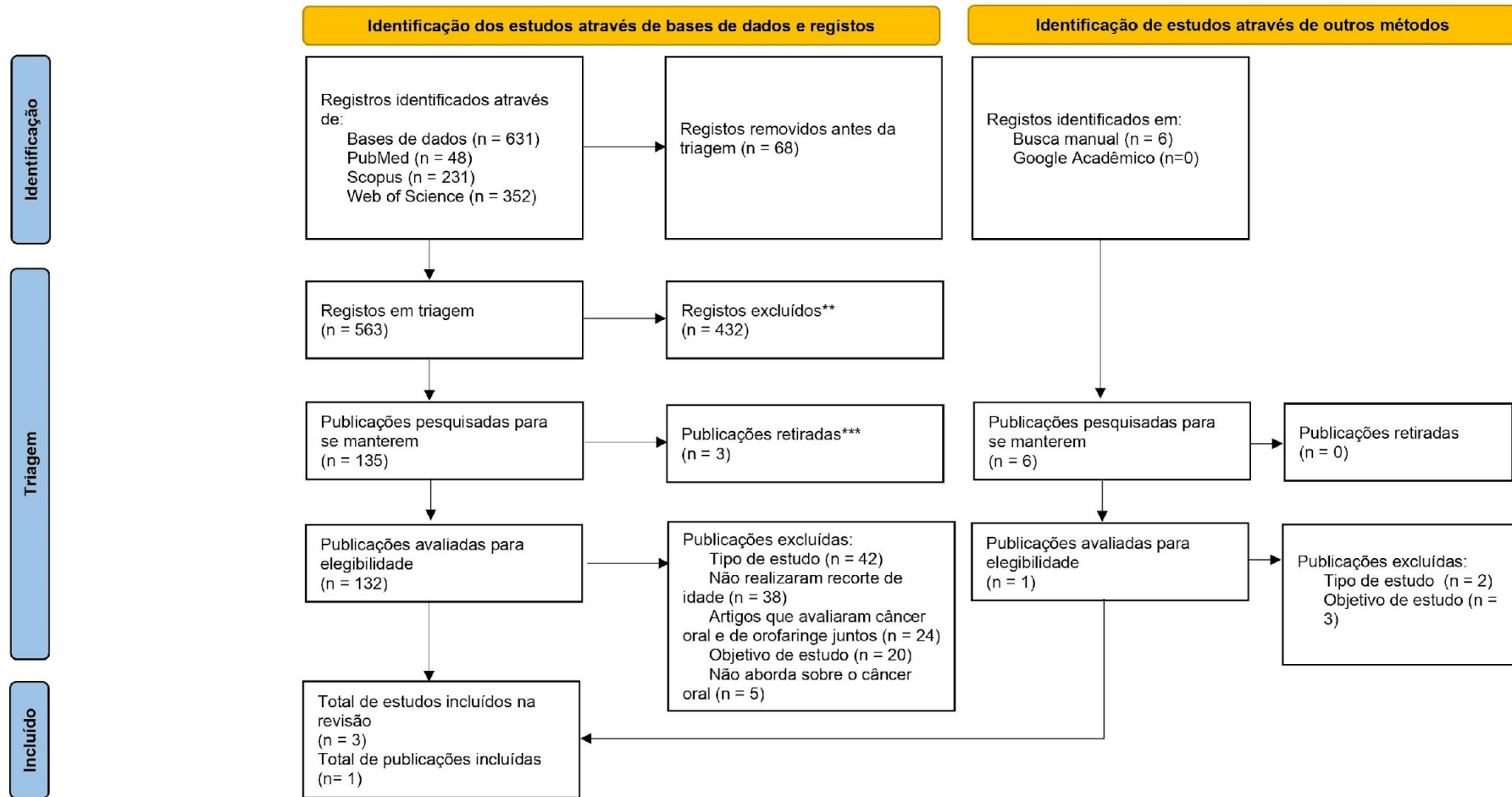
com ênfase em critérios como 1) seleção, 2) comparabilidade e 3) desfecho, que se alinham melhor aos objetivos do estudo em questão (Anexo 2).

3. RESULTADOS

3.1. Seleção de estudos

A pesquisa exploratória nas bases de dados encontrou um total de 631 estudos potencialmente elegíveis, os quais vieram das respectivas bases científicas: 48 em PubMed; 352 em Web of Science; 231 em SCOPUS. 68 dos artigos encontrados foram detectados como duplicatas e removidos antes da análise dos títulos e resumos. O título e o resumo de 563 artigos foram analisados, sendo 135 deles potencialmente elegíveis para a leitura completa, porém 3 foram excluídos por não terem sido disponibilizados na íntegra. Desta forma, 132 artigos foram analisados. Destes, 42 não correspondiam ao tipo de estudo desejado, 38 não realizaram recorte de idade, 24 avaliaram câncer oral e de orofaringe juntos e 5 não abordaram o câncer oral. Os 3 artigos remanescentes foram incluídos nesta revisão, em adição a 1 artigo encontrado pela busca manual. Por fim, 4 artigos científicos foram considerados para esta revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma dos estudos pesquisados e avaliados



Fonte: Autores (2025)

3.2. Características dos Estudos Seleccionados

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão adotados, foram seleccionados 4 artigos, onde todos foram classificados como estudos do tipo coorte. Informações detalhadas dos estudos estão descritas nos quadros 1, 2 e 3.

Os artigos foram publicados entre os anos de 2012 e 2021 e realizados no Brasil, Holanda, Japão e Hungria. O intervalo da idade do grupo de jovens variou entre 20 e 50 anos de idade, enquanto a idade do grupo controle variou de 44 a 90 anos.

O tamanho da população/amostra dos estudos variou entre 32 e 793, incluindo o grupo jovem e o grupo controle. Com relação à prevalência de sexo no grupo jovem, a maioria dos estudos demonstrou maior prevalência do sexo masculino, variando entre 63,8% e 100%.

Quanto aos métodos de diagnóstico de HPV, Kaminagakura et al. (2012) (31) e Csurgay et al. (2021) (36) utilizaram o imuno-histoquímico associado ao PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), porém, este último estudo optou pelo Método de Amplificação e Detecção de DNA de HPV de amplo espectro, que é um tipo de PCR especializado. O PCR também foi o mecanismo de diagnóstico escolhido no estudo de Braakhuis et al. (2014) (37), no entanto, estes autores atrelaram à imuno-histoquímica para p16, a fim de obter melhores resultados. Por fim, Kabeya et al. (2012) (38) utilizou três métodos diagnósticos para maximizar a detecção do HPV: Eletroquímica e amplificação isotérmica de DNA, hibridização in situ e imuno-histoquímica.

Entre os sítios de câncer oral analisados nos artigos incluídos, observou-se diferentes localizações, todavia, a língua esteve presente em todos os

estudos. O trabalho de Csurgay et al. (2021) (36) além da língua, incluiu assoalho de boca e mucosa bucal. A coorte retrospectiva de Kaminagakura et al. (2012) (31) citaram língua, assoalho, mucosa bucal, região retromolar e “outros”. Já Braakhuis et al. (2014) (37) incluíram, além da língua, gengiva, assoalho de boca, palato duro e outras partes não específicas da boca, de acordo com o CID-10. O estudo de Kabeya et al. (2012) (38) mencionou apenas a língua. Em todos os trabalhos, a prevalência de maior localização foi a língua, seguido de assoalho de boca, exceto no grupo controle do estudo de Csurgay et al. (2021) (36), que apresentou maior prevalência de assoalho de boca em pacientes idosos.

Todos os registros analisaram os principais fatores de risco para a doença (consumo de tabaco e álcool) na população estudada. A prevalência de consumo de tabaco e álcool na população jovem variou de 38,6% e 31,6% a 76,6% e 61,3%, respectivamente. É importante mencionar que o estudo de Kabeya et al. (2012) (38) analisou a prevalência de tabagistas e bebedores da população jovem em conjunto com o grupo controle. O consumo de álcool entre os pacientes estudados por Kaminagakura et al. (2012) (31) e Braakhuis et al. (2014) (37) ganharam destaque, relatando as maiores prevalências. Já em relação ao hábito de fumar, Kaminagakura et al. (2012) (31) e Csurgay et al. (2021) (36) apresentaram os maiores índices de fumantes tanto no grupo controle como no grupo de jovens (acima de 70%); enquanto o estudo de Braakhuis et al. (2014) (37) expôs uma porcentagem considerável de consumo de tabaco apenas no grupo controle.

Uma informação importante acerca da relação HPV e câncer oral é o comportamento sexual, porém, nenhum estudo avaliou esta variável.

Os estudos apresentam diferentes objetivos sobre a relação entre HPV e câncer oral em adultos jovens. A maioria dos trabalhos buscou elucidar a relação entre o HPV e câncer em discussão em jovens a partir de biomarcadores, como a expressão das proteínas p16 e p53. O maior foco dos estudos incluídos nesta revisão foi relacionado à sobrevida, que avaliaram os fatores prognósticos relacionados ao HPV em pacientes jovens. Todavia, apenas um registro utilizou a análise multivariada, tendo como medida de associação o *Hazard Ratio*, os demais avaliaram apenas a nível de análise bivariada a partir de testes como *log rank test*, *Fisher's exact test* e *Anova*.

Kaminagakura et al. (2012) (31) realizaram um estudo retrospectivo realizado no Brasil, que teve como objetivo investigar uma possível relação entre carcinoma espinocelular oral (CCE), a presença de DNA de alto risco do papilomavírus humano (HR-HPV) e a expressão de p16 em pacientes jovens, verificou que a existência de infecção do vírus HPV de alto risco foi mais frequente em pacientes jovens em comparação com pacientes mais velhos, com significância estatística. Assim, os autores concluíram que a infecção pelo HPV é um fator contribuinte para o desenvolvimento do câncer oral em jovens. Em contrapartida, Csurgay et al. (2021) (36) em seu estudo realizado na Hungria, que focou em verificar os potenciais fatores prognósticos e mapear as diferenças na expressão de biomarcadores entre os grupos de pacientes jovens e idosos, sugeriram que a maior incidência de malignidades orais em jovens pode estar mais associada a diferenças na expressão proteica do que a uma causa viral; assim, o estudo conclui que HPV não pode ser considerado o principal fator etiológico no desenvolvimento de câncer oral em indivíduos jovens.

O estudo de Kabeya et al. (2012) (38) teve como finalidade determinar a prevalência de HPV em câncer de língua e destacou a improbabilidade da relação causal entre o vírus e a neoplasia em pacientes jovens. Além disso, o estudo de Braakhuis et al. (2014) (37) reforça essa ideia, concluindo que mutações no gene TP53 são comuns em CCE orais em indivíduos jovens, enquanto infecções biologicamente ativas de HPV são raras.

De forma geral, 3 dos 4 estudos selecionados reforçam o argumento que o HPV tem pouca ou nenhuma relevância na carcinogênese oral na população jovem.

Quadro 2 - Descrição dos estudos selecionados (parte 1)

Título/autor/ano	Tipo de estudo	População (n)	Intervalo de idade para o grupo jovem	Método de diagnóstico do HPV
High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients / Kaminagakura, et al / 2012	Coorte retrospectiva	114	20-40 anos	PCR e imunocoloração de microarrays de tecidos
A Study of Prognostic Factors in Young Patients With Non-HPV Oral Cancer in Central Europe/ Csurgay et al / 2021	Coorte retrospectiva e prospectiva	88	22-50 anos	Imuno-histoquímico e Método de Amplificação e Detecção de DNA de HPV de amplo espectro (PCR)
Prevalence of human papillomavirus in mobile tongue cancer with particular reference to young patients / Kabeya et al / 2012	Coorte retrospectiva	32	20-39 anos	Hibridização in situ, imuno-histoquímico e sistema de genotipagem (tecnologia eletroquímica e amplificação isotérmica

				medida por loop - LAMP)
TP53 mutation and human papilloma virus status of oral squamous cell carcinomas in young adult patients/ Braakhuis et al / 2014	Coorte retrospectiva	793	20-44 anos	PCR e imuno-histoquímico

Fonte: Autores (2025)

Quadro 3 - Descrição dos estudos selecionados (parte 2)

Título/autor/ano	Prevalência de sexo (%)	Prevalência de idade (%)	Prevalência de etilistas e tabagistas (%)	Prevalência de localização de tumor (%)
High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients / Kaminagakura, et al / 2012	Grupo jovem: - M: 63,8% - F: 36,2% Grupo controle: - M: 76,2% - F: 23,8%	Grupo jovem: 41,22% Grupo controle: 58,7%	Grupo jovem: <u>Tabagismo</u> - Positivo: 76,6% - Negativo: 17% - Não foi mencionado: 6,4% <u>Uso de álcool</u> - Positivo: 59,6%; - Negativo: 34%; - Não foi mencionado: 6,4% Grupo controle: <u>Tabagismo</u> - Positivo: 71,6%; - Negativo: 20,9%; - Não foi mencionado: 7,5% <u>Uso de álcool</u> - Positivo: 50,7%; - Negativo: 41,8%; - Não foi mencionado: 7,5%	Grupo jovem: - Língua móvel: 49% - Assoalho da boca: 29,8% - Área retromolar: 6,4% - Mucosa bucal: 2,1% - Outro: 12,7% Grupo controle: - Língua móvel: 55,2% - Assoalho da boca: 16,4% - Área retromolar: 13,5% - Mucosa bucal: 3% - Outro: 11,9%

A Study of Prognostic Factors in Young Patients With Non-HPV Oral Cancer in Central Europe/ Csurgay et al / 2021	Grupo jovem: - M: 71,1% - F: 28,9% Grupo controle: - M: 68% - F: 32%	Grupo jovem: 43,2% Grupo controle: 56,8%	Grupo jovem: <u>Tabagismo</u> - Sempre fumou: 71,1% - Nunca fumou: 28,9% <u>Uso de álcool</u> - Etilistas: 31,6%; - Não etilistas: 68,4%; Grupo controle: <u>Tabagismo</u> - Sempre fumou: 79,2%; - Nunca fumou: 20,8%; <u>Uso de álcool</u> - Etilistas: 38,3%; - Não etilistas: 61,7%;	Grupo jovem: - Língua: 57,9% - Assoalho da boca: 36,8% - Mucosa bucal: 5,3% Grupo controle: - Língua: 42% - Assoalho da boca: 54% - Mucosa bucal: 4%
Prevalence of human papillomavirus in mobile tongue cancer with particular reference to young patients / Kabeya et al / 2012	Grupo jovem: - M: 100% - F: 0 Grupo controle: - M: 86,37% - F: 13,63%	Grupo jovem: 31,25% Grupo controle: 68,75%	<u>Tabagismo**</u> - Positivo: 37,5% - Negativo: 37,5% - Ex-fumante: 25% <u>Uso de álcool</u> - Positivo: 34% - Negativo: 31% - Casualmente: 35%	100% câncer de língua
TP53 mutation and human papilloma virus status of oral squamous cell carcinomas in young adult patients/ Braakhuis et al / 2014	Grupo jovem: - M: 71% - F: 29% Grupo controle: - M: 51,7% - F: 48,3%	Grupo jovem: 26,3% Grupo controle: 73,7%	Grupo jovem: <u>Tabagismo</u> - Não ou limitado: 61,3% - Moderado: 32,2% - Pesado: 6,4% - Desconhecido: 0% <u>Uso de álcool</u> - Não ou limitado: 38,7% - Moderado: 48,4% - Pesado: 12,9% Grupo controle: <u>Tabagismo</u> - Não ou limitado: 21,8% - Moderado: 26,4%	Grupo jovem: - Língua: 61,3% - Outros*: 38,7% Grupo controle: - Língua: 40,2% - Outros*: 59,8%

			- Pesado: 49,4% - Desconhecido: 2,3% <u>Uso de álcool</u> - Não ou limitado: 25,3% - Moderado: 25,3% - Pesado: 49,4%	
--	--	--	---	--

Fonte: Autores (2025)

*Assoalho de boca, área retromolar, trígono retromolar, gengiva, cavidade oral e bochecha.

**Dados analisados em conjuntos (grupo jovem e grupo controle).

Quadro 4 - Descrição dos estudos selecionados (parte 3)

Título/Autor/Ano	Teste estatístico/Medida de associação	Conclusão principal
High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients / Kaminagakura, et al / 2012	Log rank test	A presença de infecção do vírus HPV de alto risco é significativamente mais frequente em casos de carcinoma espinocelular oral em pacientes jovens do que em pacientes mais velhos, sendo um fator contribuinte para o desenvolvimento do câncer oral nesta faixa etária.
A Study of Prognostic Factors in Young Patients With Non-HPV Oral Cancer in Central Europe/ Csurgay et al / 2021	Hazard ratio	O estudo sugere que diferenças nas expressões proteicas exerçam papel significativo no aumento de enfermidades orais malignas em indivíduos mais jovens, ao invés de uma etiologia oral. Assim, o HPV não pode ser considerado o principal fator etiológico no desenvolvimento de câncer oral em indivíduos jovens.
Prevalence of human papillomavirus in mobile tongue cancer with particular reference to young patients / Kabeya et al / 2012	Fisher's exact test e log rank test	É improvável que a infecção por HPV seja um fator que cause o aumento dos casos de câncer de língua móvel entre a população jovem.
TP53 mutation and human papilloma virus status of oral squamous cell carcinomas in young adult patients/ Braakhuis et al / 2014	Fisher's exact test e Anova	Mutações no gene TP53 são comuns em carcinomas espinocelulares orais em indivíduos jovens, enquanto infecções biologicamente ativas de HPV são raras.

Fonte: Autores (2025).

3.3. Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés da coorte de Braakhuis et al. (2014) (37), realizada por meio da ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS), indicou um risco de viés geral elevado. No domínio 1 (D1 - Seleção), que considera critérios como representatividade da coorte exposta, seleção da coorte não exposta, determinação da exposição e ausência do desfecho no início do estudo, o artigo obteve 2 pontos de um total de 4 possíveis, indicando alguma preocupação quanto à adequação da seleção dos participantes. Já no domínio 2 (D2 - Comparabilidade), o estudo não pontuou, o que demonstra uma possível ausência de controle adequado de fatores de confusão, contribuindo significativamente para o viés. Por fim, no domínio 3 (D3 - Resultados), que abrange avaliação dos desfechos, tempo de seguimento e adequação do acompanhamento das coortes, o estudo recebeu 2 pontos dos 3 possíveis, sugerindo um acompanhamento relativamente apropriado. Com um total de 4 pontos, o estudo foi classificado como tendo alto risco de viés segundo os critérios da NOS (quadro 4).

Quadro 5 - Avaliação do risco de viés (NOS)

	D1	D2	D3	Total
Braakhuis et al. 2014	**	0	**	4

Fonte: Autores (2025)

D1: viés devido à seleção - Pontuação do domínio: 0-1 (alto); 2 (alguma preocupação); 3+ (baixo)

D2: viés devido à comparabilidade - Pontuação do domínio: 0 (alto); 1 (alguma preocupação); 2+ (baixo)

D3: viés devido ao resultado - Pontuação do domínio: 0 (alto); 1 (alguma preocupação); 2+ (baixo)

A avaliação do risco de viés dos estudos de coorte de Csurgay et al. (2021) (36), Kaminagakura et al. (2012) (31) e Kabeya et al. (2012) (38), foi realizada com o QUIPS (Quality In Prognosis Studies), que é mais apropriado para estudos que analisam fatores prognósticos. Com o uso dessa ferramenta, pode-se evidenciar diferentes níveis de confiabilidade metodológica entre os artigos incluídos. Csurgay et al. (2021) (36) apresentou baixo risco de viés na maioria dos domínios avaliados, como D1, D3, D4, D5 e D6, porém demonstrou alto risco de viés no D2, o que pode impactar a validade dos resultados. Kaminagakura et al. (2012) (31) e Kabeya et al. (2012) (38) também obtiveram avaliações positivas, mas apresentaram alto risco de viés nos domínios 5 e 6; além disso, o domínio 2 não foi avaliado, uma vez que são estudos retrospectivos. Por fim, Kabeya et al. (2012) (38) ainda demonstrou preocupação no D1, com um viés moderado (quadro 5).

Quadro 6 - Avaliação do risco de viés (QUIPS)

	Csurgay et al. 2021	Kaminagakura et al. 2012	Kabeya et al. 2012
D1			
D2		N.A	N.A

D3			
D4			
D5			
D6			

Fonte: Autores (2025)

D1: viés devido à participação no estudo

D2: viés devido ao atrito de estudo

D3: viés devido à mensuração dos fatores de prognóstico

D4: viés devido à mensuração e controle de fatores de confusão

D5: viés devido à mensuração do desfecho

D6: viés devido às abordagens de análise

N.A: não se aplica

4. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática teve como objetivo avaliar se o HPV É um fator etiológico do câncer oral em pacientes jovens. A revisão analisou quatro estudos de coorte sobre a relação entre o HPV e o câncer oral em adultos jovens, realizados em diferentes países. A maioria dos participantes eram do sexo masculino, e a língua foi o sítio mais comum do câncer oral. Todos os estudos avaliaram o uso de tabaco e álcool, ambos prevalentes entre os jovens. Diversos métodos de detecção de HPV foram utilizados, principalmente o PCR. Apesar disso, apenas um estudo apontou associação significativa entre HPV e câncer oral em jovens, no entanto, a maioria dos estudos não fizeram o controle de variáveis como o alcoolismo e tabagismo, que são os principais fatores de risco para a doença. Os outros três estudos indicaram que o HPV tem pouca ou nenhuma relevância na origem do câncer oral nessa faixa etária, sugerindo outras causas, como mutações genéticas.

Um fator limitante para na elucidação desta questão é a definição do que é considerado um paciente jovem no âmbito da oncologia, não existindo um consenso na literatura oncológica sobre a idade de corte. A IARC (International Agency for Research on Cancer) define como jovem adulto indivíduos entre 20 e 39 anos (39), enquanto o U.S. National Cancer Institute afirma que adultos jovens (conhecida como AYA, sigla para “adolescente e jovem adulto”) são pessoas que estão na faixa etária de 15 a 39 anos (40), porém, alguns estudos incluem pacientes até 50 anos em suas amostras (36,41,42). A partir dessa dificuldade para limitar o intervalo de idade que compreende a fase adulta, este estudo considerou como população de interesse indivíduos entre 18 e 50 anos, com o objetivo de abranger o maior número de artigos possíveis. Além disso,

nos registros incluídos na presente revisão, a idade de corte variou de 39 a 50 anos.

Até algumas décadas atrás, o CCE era considerado uma doença praticamente exclusiva de indivíduos mais velhos com histórico significativo de uso de tabaco e álcool (15), porém, as análises epidemiológicas atuais vão de encontro à literatura clássica, haja vista o aumento da incidência de casos de câncer oral em indivíduos entre 18 e 45 anos (43). No entanto, o menor tempo de exposição ao álcool e ao tabaco parece não ser suficiente para o desenvolvimento da doença quando comparado ao grupo de idosos. Desta forma, a etiologia do câncer oral na população jovem ainda se encontra indefinida (44), de modo a motivar os pesquisadores a buscarem outros fatores etiológicos para essa doença, como o vírus do HPV (45).

Um ponto importante que não foi analisado em nenhum dos artigos incluídos foi sobre a contração do HPV oral através de hábitos sexuais, os quais estão sendo iniciados em idades cada vez mais prematuras, como foi apresentado no estudo transversal de D'souza et al. (2009) (46). Herrero et al. (2003) (47), em seu caso-controle sobre a presença do HPV em pacientes com câncer oral, encontrou este vírus com mais frequência em indivíduos possuidores de mais de um parceiro sexual e que praticavam sexo oral do que no grupo que possuía menos de dois parceiros e que não executavam tal tipo de ato sexual (48). Sendo assim, comportamento sexual configura uma variável importante que não foi estudada em nenhum dos estudos aqui incluídos.

Nos estudos incluídos, houve uma heterogeneidade com relação ao método diagnóstico do HPV. De forma geral, nota-se uma alta variedade de testes disponíveis com diferentes sensibilidades e especificidades para os

métodos diagnósticos do HPV, os quais são selecionados conforme a situação apresentada (49). Os estudos incluídos nesta revisão utilizaram-se de meios de investigação distintos, destacando-se dois que apareceram com maior frequência: a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e a imuno-histoquímica (IHQ). Kabeya et al. (2012) (38) utilizaram somente a IHQ, enquanto os demais autores fizeram o uso de ambos os testes em suas metodologias. A literatura considera o PCR como o método de maior sensibilidade e especificidade, necessitando de uma baixa quantidade de ácidos nucleicos para realizar a amplificação do material genético (48). Por sua vez, o teste imuno-histoquímico permite a detecção de antígenos e de marcadores tumorais em uma amostra tecidual e possui alta especificidade e baixa sensibilidade (50,51). No entanto, o teste imuno-histoquímico por si só não é um bom avaliador da presença do HPV e, por isso, torna-se mais confiável quando associado a outros testes, como o PCR (52). Tendo em vista esta ampla variedade de métodos de detecção viral nos estudos incluídos, que pode levar também a diferentes diagnósticos, as taxas de prevalência do HPV apresentam uma comparabilidade limitada, por conferir um alto grau de heterogeneidade de diagnóstico.

Outro fator que contribui para a heterogeneidade dos estudos que avaliam a relação de HPV e câncer oral é a localização anatômica. Não existe um consenso claro e bem definido nos estudos sobre a temática acerca das limitações entre o câncer oral e o câncer de orofaringe, sendo essas duas regiões, muitas vezes, citadas em conjunto. Assim sendo, é válido mencionar que os dois terços anteriores da língua fazem parte da cavidade oral, enquanto a base da língua e as amígdalas são estruturas anatômicas que estão contidas na orofaringe (53). Em contrapartida, a GLOBOCAN, que é uma base de dados

da OMS e da IARC sobre a incidência e a mortalidade de câncer em todo o mundo, menciona que a base da língua e o palato mole, os quais fazem parte da orofaringe, estão inclusos na região de cavidade oral, exaltando a divergência literária quanto aos limites anatômicos (2,54). Assim, o presente trabalho vai considerar como câncer oral os CIDs (Classificação Internacional de Doenças) 00 ao 09. Todavia, é importante ressaltar que, mesmo todas essas estruturas anatômicas serem consideradas câncer oral, elas formam um grupo heterogêneo de tumores com etiologias distintas (4).

Pode-se observar nas coortes incluídas na presente revisão, Kaminagakura et al. (2012) (31) e Braakhuis et al. (2014) (37) apresentaram a língua como sendo o sítio do CCE oral mais prevalente tanto na população jovem como no grupo controle, assim como foi destacado nos estudos de Harris, et al. (2011) (55) e de Addala, et al. (2012) (56). Já Csurgay et al. (2021) (36), também mencionaram que, nos participantes jovens, a língua é a localização mais frequente, porém ressaltaram que tal frequência apresenta-se diferente na população idosa, onde o assoalho de boca é a região anatômica da cavidade oral mais acometida. Assim, os resultados da presente revisão apontam que o perfil referente à localização anatômica da doença está em consonância com a literatura, onde a língua e o assoalho de boca são os sítios mais acometidos na população jovem, assim como na população idosa. Apesar disso, vale ressaltar que o estudo de Kabeya et al. (2012) (38), analisou somente casos de câncer de língua, excluindo a investigação de outras áreas da cavidade oral e o estudo de Braakhuis et al. (2014) (37) dicotomizou a variável em língua e “outros”, não especificando no decorrer do trabalho.

A maior parte dos estudos avaliou a relação entre o HPV e câncer oral em jovens a partir de fatores prognósticos relacionados a biomarcadores para o HPV como as proteínas p16 e p53.

O HPV é um vírus não-envelopado, de simetria icosaédrica e genoma de DNA de fita dupla circular (57), o qual codifica oito proteínas: E1, E2, E4, E5, E6, E7 (não estruturais ou precoces) e L1 e L2 (estruturais ou tardias), as quais, juntas, formam o capsídeo viral (58). As proteínas tardias, além de serem imunogênicas, são as responsáveis por penetrar o material genético viral na célula do hospedeiro. Já as precoces participam da replicação do DNA viral, onde a E6 e E7 são oncoproteínas e possuem uma função importante na transformação da célula, uma vez que interagem negativamente com as proteínas reguladoras do ciclo celular, como a p53 e a pRb (57). A inativação da p53 do hospedeiro e da proteína do retinoblastoma (pRb) por E6 e E7 tem como consequência a supressão de pontos de verificação do ciclo celular somada a defeitos na apoptose e a proliferação celular de forma descontrolada (59,60). Somado a isso, a inibição de pRb pela proteína E7 pode induzir uma regulação positiva da proteína p16INK4a (p16), que é considerada um marcador substituto da infecção por HPV em tecidos (61,62). Tais alterações contribuem para a transformação maligna das células hospedeiras e são fundamentais para o desenvolvimento dos cânceres associados ao HPV. Desta forma, a superexpressão da proteína p16 e a degradação da p53 podem ser considerados como indicadores de tumores HPV-positivo e a superexpressão (mutação) da proteína p53 somada à p16 em níveis mais baixos, configuram-se como marcadores de HPV negativo (63).

No âmbito biomolecular, as alterações moleculares demonstradas nos diferentes estudos analisados, como a expressão das proteínas p16 e p53 — as quais são investigadas através do imuno-histoquímico —, mencionadas em todos os estudos, não ocorrem em todos os pacientes HPV-positivos acompanhados pelos autores e, além disso, tais variações também ocorrem em pacientes HPV-negativos. Essa contraposição também é relatada por Kansy et al. (2014) (64) e Komolmalai et al. (2020) (65), onde afirmam em suas revisões sistemáticas que o p16 pode não ser confiável no diagnóstico de HPV nos pacientes com câncer oral, fato esse que pode gerar confusão e precipitação na correlação estudada no presente artigo.

Os resultados da presente revisão sistemática estão de acordo com outras revisões realizadas sobre a temática. As quais não fizeram recorte de idade e incluíram outras localizações anatômicas. O estudo de Kaur et al. (2024) (67), que avaliou a relação entre HPV e câncer oral, concluiu que somente a detecção viral do HPV é insuficiente para inferir uma relação de causalidade entre tal microrganismo e o câncer em discussão. Katirachi et al. (2023) (66), com o objetivo de identificar a prevalência de infecção por HPV em carcinomas orais, analisou 31 estudos de autores de variadas partes do mundo e verificou que o HPV não constitui uma grande proporção de câncer oral a nível mundial, achados esses que vão de acordo com os resultados de três dos quatro estudos incluídos. Por fim, Kaminagakura et al. (2022) (68) compararam a prevalência do HPV em tumores orais com os de orofaringe e constataram que o vírus não possui um papel significativo na cavidade oral como se observa na orofaringe. Porém, na revisão sistemática de Kansy et al. (2014) (64), que avaliou o papel dos tipos de HPV de alto risco na iniciação e progressão do CCE oral, sem

recorte de idade, afirmam que o HPV é um potencial fator de risco para este tipo de tumor.

A avaliação crítica do risco de viés nos estudos incluídos revelou desafios metodológicos que podem comprometer a validade interna e a generalização dos resultados desta revisão. O estudo de Braakhuis et al. (2014) (37), avaliado pela NOS, apresentou alto risco de viés, principalmente no domínio de comparabilidade, que não controlou adequadamente fatores de confusão, como tabagismo e etilismo, ausência essa que pode ter subestimado o papel do HPV, uma vez que tais vícios são causas comprovadas do câncer oral. Além disso, a representatividade da amostra foi limitada, com apenas 2 de 4 pontos possíveis, indicando possíveis vieses de seleção.

Entre os estudos avaliados pelo QUIPS, Csurgay et al. (2021) (36) foram os que possuíram o menor risco de viés, porém apresentou falhas metodológicas devido à ausência de informações acerca dos participantes perdidos no processo, domínio que foi considerado apenas neste estudo, por possuir características retrospectivas e prospectivas. Já Kaminagakura et al. (2012) (31) e Kabeya et al. (2012) (38) apresentaram alto risco de viés na mensuração do desfecho e nas abordagens analíticas. A heterogeneidade nos critérios de detecção de HPV (PCR e IHQ) e a ausência de padronização na definição de "jovem" (18-50 anos) introduziram viés de classificação, dificultando a comparação direta entre estudos. Além disso, Kabeya et al. (2012) (38) apresentou risco de viés moderado quanto à participação no estudo.

Assim, é importante ressaltar as limitações enfrentadas na presente revisão. A principal limitação encontrada foi a disponibilidade de artigos que atendiam os critérios de inclusão, tendo em vista que grande parte da literatura

aborda a temática do câncer de cavidade oral juntamente com a orofaringe ou os estudos não fazem recorte de idade, não trabalhando especificamente com a população de adulto jovem, que foi o foco do presente trabalho. Ademais, o risco de viés analisado nos quatro registros incluídos pode diminuir ainda mais a confiabilidade nos resultados apresentados. Além disso, os artigos analisaram também a presença dos vícios dos participantes, onde a proporção de fumantes e de bebedores, tanto nos grupos jovens quanto nos idosos, foram significativas, e metade dos artigos incluídos não fizeram controle dessas variáveis confundidoras, o que pode influenciar na etiologia do câncer oral, uma vez que estes são fatores de confusão relevantes. Outra limitação envolvendo variáveis de confusão foi a omissão, por parte dos autores, da análise do comportamento sexual dos pacientes, hábitos que possuem relação de causa e efeito bem estabelecida para o HPV oral, sugerindo que a verdadeira associação entre vírus e câncer em jovens pode estar implícita. Três dos quatro artigos incluídos compararam a presença do HPV no câncer oral entre o grupo jovem e o grupo controle, entretanto, observou-se uma menor prevalência nos jovens em todos os artigos analisados.

5. CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que, apesar da hipótese inicial, o HPV demonstrou pouca ou nenhuma associação com o câncer oral em adultos jovens na maioria dos estudos analisados, sendo mais frequente a sua relação com mutações genéticas e alterações na expressão de proteínas importantes na regulação do ciclo celular.

Ademais, a superexpressão da proteína p16 e a inibição da p53, por si só, não são capazes de assegurar uma contaminação pelo vírus discutido e concluir diretamente uma correlação entre o HPV e o CCE oral.

Dessa forma, embora esta revisão sistemática tenha encontrado evidências limitadas que associam o HPV ao carcinoma espinocelular oral em adultos jovens, não anula a necessidade de pesquisas mais robustas. Investir em estudos com desenhos metodológicos refinados, com controle rigoroso de fatores de confusão para esclarecer se o HPV é um fator de risco independente em jovens, é crucial para desmistificar e confirmar ou descartar informações já existentes.

6. REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263.
3. Sarode G, Maniyar N, Sarode SC, Jafer M, Patil S, Awan KH. **Epidemiologic aspects of oral cancer.** *Dis Mon.* 2020 Jun 27;66(12):100988.
4. Instituto Nacional do Câncer (BR). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA; 2022
5. BRASIL. Sistema de informação sobre mortalidade. 2022. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
6. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. **Head and neck tumours.** 5th ed. Lyon (FR): *International Agency for Research on Cancer*; 2022. (WHO classification of tumours; vol. 9).

7. Petti S. **Lifestyle risk factors for oral cancer.** *Oral Oncol.* 2009 Apr;45(4):340-350.
8. Scully C, Bagan JV. **Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications.** *Oral Diseases.* 2009 Sept;15(6):388-399.
9. Bezerra NV, Leite KL, de Medeiros MM, Martins ML, Cardoso AM, Alves PM, et al. **Impact of anatomical location, alcoholism and smoking on the prevalence of advanced oral cancer in Brazil.** *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018 May 1;23(3):e295-e301.
10. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsagué X, Chen C, et al. **Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium.** *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2009 Feb;18(2):541-550.
11. Radoï L, Luce D. **A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition.** *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013 Apr;41(2):97-109, e78-91.
12. Warnakulasuriya, S. **Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer.** *Oral Oncology.* 2009 Apr-May;45(4-5):309-316.

13. Ray CS. **IARC handbooks on cancer prevention, volume 19, oral cancer prevention.** *Indian Journal of Cancer.* 2024 Jan 1;61(1):144–5.
14. Fang QF, Shi S, Liu FY, Sun CF. **Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old.** *Oncology Letters.* 2014 Jun;7(6):2099-2102.
15. Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, Couch ME, Weissler M, Hackman T, et al. **Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years.** *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10;29(11):1488-1494.
16. Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG, Leemans CR, Braakhuis BJ, de Vet HCW, et al. **Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: a systematic review.** *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:115-127.
17. Martín-Hernán F, Sánchez-Hernández JG, Cano J, Campo J, del Romero J. **Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission.** *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 May 1;18(3):e439-444.
18. Stasiewicz M, Karpiński TM. **The oral microbiota and its role in carcinogenesis.** *Semin Cancer Biol.* 2022 Nov;86(Pt 3):633-642.

19. Tsimplaki E, Argyri E, Xesfyngi D, Daskalopoulou D, Stravopodis DJ, Panotopoulou E. **Prevalence and expression of human papillomavirus in 53 patients with oral tongue squamous cell carcinoma.** *Anticancer Res.* 2014 Feb;34(2):1021-1025.
20. Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. **Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV).** *Oral Oncol.* 2015 Aug;51(8):727-730.
21. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. **Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States.** *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294-4301.
22. Lee YH, Chung SW, Auh QS, Hong SJ, Lee YA, Jung J, et al. **Progress in oral microbiome related to oral and systemic diseases: an update.** *Diagnostics (Basel).* 2021 Jul 16;11(7):1283.
23. Melo BAC, Vilar LG, Oliveira NR, Lima PO, Pinheiro MB, Domingueti CP, et al. **Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review.** *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021 May-Jun;87(3):346-352.
24. Zhu C, Ling Y, Dong C, Zhou X, Wang F. **The relationship between oral squamous cell carcinoma and human papillomavirus: a meta-**

- analysis of a Chinese population (1994-2011).** *PLoS One*. 2012;7(5):e36294.
25. Bernad HU, Burk RD, Chen Z, Doorslaer KV, Hausen HZ, de Villiers EM. **Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments.** *Virology*. 2010 Mar 5;401(1):70-79.
26. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. **Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer.** *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 2;103(5):368-383.
27. Soares ACR, Pereira CM. **Associação do HPV e o câncer bucal.** *Revista Ciências e Odontologia*. 2018;2(2)22-27.
28. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. **Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type.** *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):664-670.
29. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. **Global burden of cancer attributable to infection in 2018: a worldwide incidence analysis.** *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e180-190.
30. Wang F, Zhang H, Xue Y, Wen J, Zhou J, Yang X, et al. **A systematic investigation of the association between HPV and the**

- clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas.** *Cancer Med.* 2017 May;6(5):910-917.
31. Kaminagakura E, Villa LL, Andreoli MA, Sobrinho JS, Vartanian JG, Soares FA, et al. **High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients.** *Int J Cancer.* 2012 Apr 15;130(8):1726-1732.
 32. Morris LG, Ganly I. **Outcomes of oral cavity squamous cell carcinoma in pediatric patients.** *Oral Oncol.* 2010 Apr;46(4):292-296.
 33. Vered M, Dobriyan A, Dayan D, Yahalom R, Talmi YP, Bedrin L. **Tumor-host histopathologic variables, stromal myofibroblasts and risk score, are significantly associated with recurrent disease in tongue cancer.** *Cancer Sci.* 2010 Jan;101(1):274-280.
 34. Komolmalai N, Chuachamsai S, Tantiwipawin S, Dejsuvan S, Buhngamongkol P, Wongvised C, et al. **Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in northern Thailand.** *J Oral Sci.* 2015;57(4):327-334.
 35. Goepfert RP, Kezirian EJ, Wang SJ. **Oral tongue squamous cell carcinoma in young women: a matched comparison-do outcomes**

justify treatment intensity? *ISRN Otolaryngol.* 2014 Mar 10;2014:529395.

36. Csurgay K, Zalatnai A, Benczik M, Csomó BK, Horváth F, Lőrincz Á, et al. **A Study of Prognostic Factors in Young Patients With Non-HPV Oral Cancer in Central Europe.** *Pathol Oncol Res.* 2021 Dec 22;27:1609991.

37. Braakhuis BJ, Rietbergen MM, Buijze M, Snijders PJ, Bloemena E, Brakenhoff RH, et al. **TP53 mutation and human papilloma virus status of oral squamous cell carcinomas in young adult patients.** *Oral Dis.* 2014 Sep;20(6):602-608.

38. Kabeya M, Furuta R, Kawabata K, Takahashi S, Ishikawa Y. **Prevalence of human papillomavirus in mobile tongue cancer with particular reference to young patients.** *Cancer Sci.* 2012 Feb;103(2):161-168.

39. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. **Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a population-based study.** *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1579-1589.

40. Pollock BH, Birch JM. **Registration and classification of adolescent and young adult cancer cases.** *Pediatr Blood Cancer.* 2008 May;50(5 Suppl):1090-1093.

41. Cury SS, Miranda PM, Marchi FA, Canto LMD, Chulam TC, Petersen AH, et al. **Germline variants in DNA repair genes are associated with young-onset head and neck cancer.** *Oral Oncol.* 2021 Nov;122:105545.

42. Chen F, Yan L, Liu F, Huang J, Liu F, Wu J, et al. **Oral human papillomavirus infection, sexual behaviors and risk of oral squamous cell carcinoma in southeast of China: A case-control study.** *J Clin Virol.* 2016 Dec;85:7-12.

43. Silva AAF, Barros CCS, Morais EF, Pinheiro JC, Barboza CAG, Morais MLSA. **Perfil clínico-epidemiológico do Carcinoma Epidermoide Oral em pacientes adultos jovens dos 20 aos 45 anos.** *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF.* 2019;24:85-95.

44. Laco J, Vosmikova H, Novakova V, Celakovsky P, Dolezalova H, Tucek L, et al. **The role of high-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular study of 46 cases.** *Virchows Arch.* 2011 Feb;458(2):179-187.

45. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. **The molecular biology of head and neck cancer.** *Nat Rev Cancer.* 2011 Jan;11(1):9-22.

46. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. **Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection.** *J Infect Dis.* 2009 May 1;199(9):1263-1269.
47. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. **Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study.** *J Natl Cancer Inst.* 2003 Dec 3;95(23):1772-1783.
48. Candotto V, Lauritano D, Nardone M, Baggi L, Arcuri C, Gatto R, et al. **HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer.** *Oral Implantol (Rome).* 2017 Nov 30;10(3):209–220.
49. Teraï M, Takagi M. **Human papillomavirus in the oral cavity.** *Oral Medicine & Pathology.* 2001;6:1-12.
50. Salvia PND, Andrade LALA, Hackel C. **Indicadores de doença residual no seguimento de pacientes conizadas por lesão intraepitelial escamosa de alto grau [tese].** Campinas (SP): Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2004.
51. Wang H, Zhang Y, Bai W, Wang B, Wei J, Ji R. **Feasibility of Immunohistochemical p16 Staining in the Diagnosis of Human**

Papillomavirus Infection in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020 Nov 25;10:524928.

52. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, Filia A, Jones TM, Sheard J. **Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination.** *Clin Cancer Res.* 2011 Oct 1;17(19):6262-6271.
53. Trotta BM, Pease CS, Rasamny JJ, Raghavan P, Mukherjee S. **Oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: key imaging findings for staging and treatment planning.** *Radiographics.* 2011 Mar-Apr;31(2):339-354.
54. Chi AC, Day TA, Neville BW. **Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update.** *CA Cancer J Clin.* 2015 Sep-Oct;65(5):401-421.
55. Harris SL, Thorne LB, Seaman WT, Hayes DN, Couch ME, Kimple RJ. **Association of p16(INK4a) overexpression with improved outcomes in young patients with squamous cell cancers of the oral tongue.** *Head Neck.* 2011 Nov;33(11):1622-1627.
56. Addala L, Pentapati CK, Reddy Thavanati PK, Anjaneyulu V, Sadhnani MD. **Risk factor profiles of head and neck cancer patients of Andhra Pradesh, India.** *Indian J Cancer.* 2012 Apr-Jun;49(2):215-219.

57. Entiauspe L, Gonçalves CV, Mendoza-Sassi RA, de Martinez AMB. **Papilomavírus humano: uma abordagem atual [tese]**. Rio Grande (RS): Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande; 2006.
58. Chaves AAM, Ho PL. **Clonagem, expressão, purificação e caracterização das proteínas do capsídeo viral do papilomavírus humano (HPV) [tese]**. São Paulo (SP): Instituto de Química, Universidade de São Paulo; 2012.
59. Hoppe-Seyler K, Bossler F, Braun JA, Herrmann AL, Hoppe-Seyler F. **The HPV E6/E7 Oncogenes: Key Factors for Viral Carcinogenesis and Therapeutic Targets**. *Trends Microbiol*. 2018 Feb;26(2):158-168.
60. Szymonowicz KA, Chen J. **Biological and clinical aspects of HPV-related cancers**. *Cancer Biol Med*. 2020 Nov 15;17(4):864-878.
61. Burd EM. **Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm**. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Apr;29(2):291-319.
62. Sano D, Oridate N. **The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma**. *Int J Clin Oncol*. 2016 Oct;21(5):819-826.

63. Queiroz LB, Sardi S, Queiroz CMP, Campos GS. **Avaliação da expressão das proteínas p53 e pRb em cacarcinoma escamocelular e papilomas orais pelo método imuno-histoquímico [tese]**. Bahia (BA): Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia; 2006.
64. Kansy K, Thiele O, Freier K. **The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma: myth and reality**. *Oral Maxillofac Surg*. 2014 Jun;18(2):165-172.
65. Komolmalai N, Pongsiriwet S, Lertprasertsuke N, Lekwanavijit S, Kintarak S, Phattaratatip E, et al. **Human Papillomavirus 16 and 18 Infection in Oral Cancer in Thailand: A Multicenter Study**. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Nov 1;21(11):3349-3355.
66. Katirachi SK, Grønlund MP, Jakobsen KK, Grønhøj C, von Buchwald C. **The Prevalence of HPV in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma**. *Viruses*. 2023 Feb 6;15(2):451.
67. Kaur G, Yap T, Ramani R, McCullough M, Singh A. **Assessing bias in the causal role of HPV in oral cancer: A systematic review and meta-analysis**. *Oral Dis*. 2024 Nov;30(8):5379-5387.

68. Kaminagakura E, Tango RN, Cruz-Perez D, Bonan R, Yamamoto de Almeida L, de Almeida Lança ML, et al. **Oral squamous cell carcinoma outcome in adolescent/young adult: Systematic review and meta-analysis.** *Head Neck*. 2022 Feb;44(2):548-561.

ANEXOS

ANEXO A – TEMPLATE VAZIO DA FERRAMENTA DE ANÁLISE DE VIÉS QUIPS

Author and year of publication	
Study Identifier	
Reviewer	
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"
Instructions to assess the risk of each potential bias:	These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias within each of the 6 domains. Some 'issues' may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.
1. Study Participation	Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between PF and outcome is different for participants and eligible non-participants).
Source of target population	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics (LIST) .
Method used to identify population	The sampling frame and recruitment are adequately described, including methods to identify the sample sufficient to limit potential bias (number and type used, e.g., referral patterns in health care)
Recruitment period	Period of recruitment is adequately described
Place of recruitment	Place of recruitment (setting and geographic location) are adequately described
Inclusion and exclusion criteria	Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria or "zero time" description).
Adequate study participation	There is adequate participation in the study by eligible individuals
Baseline characteristics	The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics (LIST) .
Summary Study participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between PF and outcome.
2. Study Attrition	Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between PF and outcome are different for completing and non-completing participants).
Proportion of baseline sample available for analysis	Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.
Attempts to collect information on participants who dropped out	Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.
Reasons and potential impact of subjects lost to follow-up	Reasons for loss to follow-up are provided.
Outcome and prognostic factor information on those lost to follow-up	Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics (LIST) . There are no important differences between key characteristics (LIST) and outcomes in participants who completed the study and those who did not.
Study Attrition Summary	Loss to follow-up (from baseline sample to study population analyzed) is not associated with key characteristics (LIST) . (i.e., the study data adequately represent the sample) sufficient to limit potential bias to the observed relationship between PF and outcome.
3. Prognostic Factor Measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).
Definition of the PF	A clear definition or description of "PF" is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).
Valid and Reliable Measurement of PF	Method of PF measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall). Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used.
Method and Setting of PF Measurement	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants.
Proportion of data on PF available for analysis	Adequate proportion of the study sample has complete data for PF variable.
Method used for missing data	Appropriate methods of imputation are used for missing "PF" data.
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.
4. Outcome Measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline level of PF).
Definition of the Outcome	A clear definition of outcome is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.
Valid and Reliable Measurement of Outcome	The method of outcome measurement used is adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).
Method and Setting of Outcome Measurement	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants.
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.

5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e. the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).
Important Confounders Measured	All important confounders, including treatments (<i>key variables in conceptual model: LIST</i>), are measured.
Definition of the confounding factor	Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures).
Valid and Reliable Measurement of Confounders	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).
Method and Setting of Confounding Measurement	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.
Method used for missing data	Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.
Appropriate Accounting for Confounding	Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).
	Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome.
6. Statistical Analysis and Reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.
Presentation of analytical strategy	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.
Model development strategy	The strategy for model building (i.e., inclusion of variables in the statistical model) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.
	The selected statistical model is adequate for the design of the study.
Reporting of results	There is no selective reporting of results.
Statistical Analysis and Presentation Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results.

ANEXO B – TEMPLATE VAZIO DA FERRAMENTA DE ANÁLISE DE VIÉS NOS

Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies

Note: A study can be given a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) Truly representative *(one star)*
 - b) Somewhat representative *(one star)*
 - c) Selected group
 - d) No description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non-exposed cohort
 - a) Drawn from the same community as the exposed cohort *(one star)*
 - b) Drawn from a different source
 - c) No description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) Secure record (e.g., surgical record) *(one star)*
 - b) Structured interview *(one star)*
 - c) Written self report
 - d) No description
 - e) Other
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) Yes *(one star)*
 - b) No

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders
 - a) The study controls for age, sex and marital status *(one star)*
 - b) Study controls for other factors (list) _____ *(one star)*
 - c) Cohorts are not comparable on the basis of the design or analysis controlled for confounders

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) Independent blind assessment *(one star)*
 - b) Record linkage *(one star)*
 - c) Self report
 - d) No description
 - e) Other
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) Yes *(one star)*
 - b) No

Indicate the median duration of follow-up and a brief rationale for the assessment above: _____

- 3) Adequacy of follow-up of cohorts
 - a) Complete follow up- all subject accounted for *(one star)*
 - b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias- number lost less than or equal to 20% or description of those lost suggested no different from those followed. *(one star)*
 - c) Follow up rate less than 80% and no description of those lost
 - d) No statement