



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
CURSO DE BACHARELADO EM ODONTOLOGIA

FLÁVIA LETÍCIA MAGALHÃES LEMOS

**RELAÇÃO ENTRE A DESREGULAÇÃO DE MICRORNAS E O PROCESSO
METASTÁTICO ASSOCIADO À TRANSIÇÃO EPITELIAL-MESENQUIMAL NO
CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL: uma revisão sistemática.**

BELÉM - PA
2025

FLÁVIA LETÍCIA MAGALHÃES LEMOS

**RELAÇÃO ENTRE A DESREGULAÇÃO DE MICRORNAS E O PROCESSO
METASTÁTICO ASSOCIADO À TRANSIÇÃO EPITELIAL-MESENQUIMAL NO
CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL: uma revisão sistemática.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Odontologia do Instituto de
Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Pará, como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio de Melo Alves
Júnior

Coorientador(a): Msc. Lena Heloyse dos
Santos Guimarães

BELÉM - PA
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M188r Relação entre a desregulação de mirnas e o processo metastático associado à transição epitelial-mesenquimal no carcinoma espinocelular oral : uma revisão sistemática. / Flávia Letícia Magalhães Lemos, Lena Heloyse Dos Santos Guimarães, Nathalia Carolina Fernandes Fagundes, João De Jesus Viana Pinheiro, Maria Sueli Da Silva Kataoka, Sérgio De Melo Alves Júnior. — 2025.
45 f. : il.

Orientador(a): Prof. Dr. Sérgio de Melo Alves Júnior
Coorientador(a): Prof^a. MSc. Lena Heloyse dos Santos
Guimarães

Trabalho de Conclusão (Graduação) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Faculdade de Odontologia,
Belém, 2025.

1. Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. 2. MicroRNAs. 3. Metástase neoplásica. 4. Transição epitelial-mesenquimal. I. Dos Santos Guimarães, Lena Heloyse. II. Fernandes Fagundes, Nathalia Carolina. III. Viana Pinheiro, João De Jesus. IV. Da Silva Kataoka, Maria Sueli. V. De Melo Alves Júnior, Sérgio. VI. Título.

CDD 617.6

FLÁVIA LETÍCIA MAGALHÃES LEMOS

**RELAÇÃO ENTRE A DESREGULAÇÃO DE MICRORNAS E O PROCESSO
METASTÁTICO ASSOCIADO À TRANSIÇÃO EPITELIAL-MESENQUIMAL NO
CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL: uma revisão sistemática.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Odontologia do Instituto de
Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Pará, como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharel em Odontologia.

Data da aprovação: ____/____/____

Conceito: _____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Sérgio de Melo Alves Júnior
Orientador - UFPA/ICS/FO

Msc. Lena Heloyse dos Santos Guimarães
Coorientadora – UFPA/PPGO

Profa. Dra. Maria Sueli da Silva Kataoka
Membro da Banca – UFPA/ICS/FO

Prof. Dr. João de Jesus Viana Pinheiro
Membro da Banca – UFPA/ICS/FO

À minha mãe, que sonhou por mim muito antes que eu soubesse sonhar. Esta conquista é tão dela quanto minha.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e à Nossa Senhora de Nazaré, que iluminaram meu caminho com fé, coragem e esperança. Foram eles que me sustentaram nos momentos mais difíceis e me deram forças quando pensei em desistir. Esta conquista é fruto da devoção que carrego e da confiança que sempre tive de que, com eles, tudo seria possível.

À minha mãe, **Ellen Magalhães**, pelo amor incondicional e pelas inúmeras vezes em que renunciou a tudo por mim e pela minha felicidade. Ela sempre sonhou junto comigo e foi a minha maior incentivadora na busca por tudo aquilo que almejo. Ao meu pai, **Márcio Lemos**, exemplo de dedicação e persistência. Com ele, aprendi a nunca desistir e a lutar com todas as forças pelos meus objetivos. À minha avó, **Mariza Dias**, minha segunda mãe, que esteve ao meu lado em todos os momentos — nos dias fáceis e, principalmente, nos difíceis. Ao meu irmão, **Luan Lemos**, meu parceiro de vida, por sempre vibrar com minhas conquistas com mais entusiasmo e emoção do que qualquer outra pessoa. Amo vocês incondicionalmente.

Ao meu namorado, **Rudson Alcântara**, meu companheiro de todos os dias. Obrigada por me oferecer um amor leve e constante, por ser presença nos momentos bons e abrigo nos difíceis. Por acreditar em mim mesmo quando eu duvido, por cuidar de mim com tanto zelo e por ser o meu lugar de paz. Você torna a minha vida mais feliz.

Aos meus familiares, com carinho especial aos meus avós **Maurício Lemos** (*in memoriam*) e **Nazaré Lemos**, por todo amor, cuidado e pelas orações que sempre me fortaleceram ao longo da caminhada. Aos meus primos, **Sara Magalhães**, **Ellissandra Lemos**, **Evelyn Lemos**, **Rharycia Lemos** e **Kauã Lemos**, que cresceram ao meu lado e compartilharam comigo tantos momentos. Obrigada por cada gesto, por cada presença e por nunca soltarem a minha mão, especialmente quando eu mais precisei.

Ao meu orientador **Sérgio Alves**, agradeço de coração por toda a orientação, pela confiança e pelo incentivo que nunca faltaram durante essa caminhada. Sua paciência infinita para me ensinar a fazer laudos e realizar macroscopia, e sua dedicação em “desenhar” cada detalhe para que eu pudesse entender, fizeram toda a diferença na minha formação. À professora **Sueli Kataoka**, sou imensamente grata por tudo o que me ensinou, desde os primeiros cones nas aulas de escultura até as lições de vida que levarei para sempre comigo. Sua cobrança, seu carinho e sua firmeza me fizeram crescer não só como estudante, mas como pessoa. Ter sido sua aluna é um privilégio que guardarei com muito amor e respeito. Ao professor **João Pinheiro**, que logo nas primeiras aulas enxergou algo em mim e me abriu as

portas para o universo da patologia oral, meu agradecimento sincero. Seu acolhimento no laboratório e sua confiança foram fundamentais para eu me sentir parte desse caminho. Vocês são professores extraordinários e, se algum dia eu tiver metade do conhecimento e da dedicação que vocês têm, serei uma pessoa de sorte.

Aos meus amigos do LabCult/LAPI, que são muito mais que colegas de trabalho — são minha segunda família. À minha coorientadora **Lena Guimarães**, que dedicou incontáveis noites em reuniões e que sempre esteve pronta para ajudar com suas explicações pacientemente repetidas, obrigada por ter sido tão prestativa. Aos doutorandos **Geovanni Mitre**, **Giordanna Chemelo**, **Katherine Valladares** e **Thayna do Carmo**, que, com suas personalidades e experiências únicas, me ensinaram lições valiosas que levarei para a vida e para minha formação. Aos amigos de longa data do laboratório, **Francisco Almeida** e **Jefferson Veiga**, obrigada pelas risadas compartilhadas, pelos conselhos sinceros e por dividirem comigo os momentos difíceis — vocês tornaram tudo mais leve. Aos pibics, **Kaila Farias**, **Karolayne Queiroz**, **Douglas Jardel**, **Milena Almeida** e **George Sumael**, com certeza a rotina do laboratório não seria a mesma sem vocês. Às que já seguiram seus caminhos fora do laboratório, **Gabriela Avertano**, **Karolyny Balbinot**, **Rebeca Vieira**, e **Rebeka Chamon**, sou grata por todo o aprendizado compartilhado, pelas batalhas enfrentadas juntas e pelos longos dias de imuno que dividimos lado a lado. E, finalmente, à minha melhor amiga da vida, **Nathália Fernandes**, que segurou minha mão nos momentos mais difíceis e que sempre esteve ao meu lado para garantir que nada me abalasse. Obrigada pelas risadas, pelo carinho e por me ensinar o verdadeiro significado da amizade. Meu coração é um cultivo cheio de células que levam seu nome, Nath. Por muito tempo, o laboratório foi minha segunda casa, e cada instante vivido ali, assim como cada pessoa que fez parte disso, ficará eternamente guardado em meu coração.

À minha dupla e amiga **Eloíza Pinheiro**, obrigada por estar ao meu lado nos momentos de desespero, nas angústias e, principalmente, nas pequenas vitórias de cada atendimento finalizado. Você tornou todo esse processo mais leve, e a amizade que construímos fora da faculdade é um presente pelo qual serei eternamente grata. Às minhas amigas da sala, **Gabrielle Negrão**, **Carolina Reis**, **Renata Moraes** e **Kaline Aguiar**, obrigada por tornarem essa caminhada repleta de alegria, tornando até os dias mais caóticos da clínica suportáveis e divertidos.

A todos, citados ou não, que passaram por minha vida e contribuíram para meu crescimento, minha evolução e para a pessoa que sou hoje — dentro e fora da Odontologia — deixo meu mais profundo e eterno agradecimento.

RELAÇÃO ENTRE A DESREGULAÇÃO DE MICRORNAS E O PROCESSO METASTÁTICO ASSOCIADO À TRANSIÇÃO EPITELIAL-MESENQUIMAL NO CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL: uma revisão sistemática.

Autores:

Flávia Letícia Magalhães Lemos,

Departamento de Patologia Oral, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Pará, Av. Augusto Corrêa, 01. Belém, PA, Brasil.

E-mail: leticiamalemos@gmail.com

Lena Heloyse dos Santos Guimarães, DDS, MSc

Departamento de Patologia Oral, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Pará, Av. Augusto Corrêa, 01. Belém, PA, Brasil.

E-mail: lenaheloyseguimaraes@gmail.com

Nathalia Carolina Fernandes Fagundes, DDS, MSc, PhD

Mike Petryk School of Dentistry, Faculty of Medicine and Dentistry, College of Health Sciences, University of Alberta. 5488 Edmonton Clinic Health Academy, 11405 87 Ave NW, Edmonton, AB T6G 1C9, Canada.

E-mail: nfl@ualberta.ca

João de Jesus Viana Pinheiro, DDS, MSc, PhD

Departamento de Patologia Oral, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Pará, Av. Augusto Corrêa, 01. Belém, PA, Brasil.

E-mail: radface@hotmail.com

Maria Sueli da Silva Kataoka, DDS, MSc, PhD

Departamento de Patologia Oral, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Pará, Av. Augusto Corrêa, 01. Belém, PA, Brasil.

E-mail: skataoka@ufpa.br

Sérgio de Melo Alves Júnior, DDS, MSc, PhD

Departamento de Patologia Oral, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Pará, Av. Augusto Corrêa, 01. Belém, PA, Brasil.

E-mail: sergiomalves@gmail.com

Autor Correspondente

Lena Heloyse dos Santos Guimarães

Endereço: Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Faculdade de Odontologia, Avenida Augusto Corrêa, 01. Belém, PA, 66075-110, Brasil.

E-mail: lenaheloyseguimaraes@gmail.com

Número de telefone: 55-91-982859985

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Fontes de financiamento: Esta pesquisa não recebeu financiamento específico de agências de fomento públicas, comerciais ou do setor sem fins lucrativos.

RESUMO

Fundamento: O Carcinoma Espinocelular Oral (CECO) é a neoplasia maligna mais comum que acomete a cavidade bucal, representando cerca de 90% dos casos. A transição epitelial-mesenquimal (TEM) é um processo associado a mudanças bioquímicas, onde as células perdem as características epiteliais e adquirem um fenótipo mesenquimal. Isso resulta no aumento da migração e invasividade celular, resistência à apoptose, influenciando na metástase. MicroRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas endógenas de RNA não codificantes que, quando desreguladas, podem funcionar como oncogenes ou genes supressores de tumor. **Objetivo:** O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a relação da desregulação de miRNAs e a ocorrência do processo metastático associado à TEM em CECO. **Materiais e métodos:** Para isso, foram seguidas as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Web of Science, Lilacs, Scopus, Embase, Google Scholar e EBSCO Teses. Nenhuma restrição de ano ou idioma foi aplicada. O protocolo para a revisão foi elaborado e registrado na base de dados PROSPERO (University of York, York, Reino Unido) sob número CRD42024531676. **Resultados:** Foram incluídos 18 estudos nesta revisão. No total, foram identificados 17 miRNAs que participam do mecanismo regulatório da TEM, dos quais cinco foram relatados como regulados positivamente e 12 regulados negativamente em tecidos de CECO. Além disso, oito miRNAs desregulados mostraram relação significativa com a metástase para linfonodos e quatro mostraram significância para metástase à distância. **Conclusão:** Apesar do mecanismo regulatório complexo dessas moléculas, todos os estudos incluídos nessa sistematização destacaram o potencial dos miRNAs como alvo para diagnóstico e terapia no manejo clínico do CECO. No entanto, faz-se necessário esforços futuros, aumentando o número de casos, para validação dos resultados.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; microRNAs; metástase neoplásica; transição epitelial-mesenquimal.

ABSTRACT

Background: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant neoplasm of the oral cavity, comprising about 90% of cases. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a biochemical process in which epithelial cells acquire a mesenchymal phenotype, leading to enhanced migration, invasiveness, apoptosis resistance, and metastasis. MicroRNAs (miRNAs) are small, endogenous, non-coding RNAs that can act as oncogenes or tumor suppressors when deregulated. **Objective:** This systematic review aimed to evaluate the relationship between microRNA deregulation and the occurrence of the metastatic process associated with EMT in OSCC. **Materials and Methods:** The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines were followed. Searches were conducted in the PubMed, Web of Science, LILACS, Scopus, Embase, Google Scholar, and EBSCO Teses databases. No restrictions on year or language were applied. The review protocol was developed and registered in the PROSPERO database (University of York, York, United Kingdom) under registration number CRD42024531676. **Results:** Eighteen studies were included in this review. A total of 17 miRNAs involved in the regulatory mechanism of EMT were identified, of which five were upregulated and twelve downregulated in OSCC tissues. Furthermore, eight deregulated miRNAs showed a significant association with lymph node metastasis, and four showed a significant correlation with distant metastasis. **Conclusion:** Despite the complex regulatory mechanisms of these molecules, the studies included in this review highlight the potential of miRNAs as targets for diagnosis and therapy in the clinical management of OSCC. However, further studies with larger sample sizes are needed to validate these findings.

Keywords: Squamous cell carcinoma of head and neck; microRNAs; neoplasm metastasis; epithelial-mesenchymal transition.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Visão geral da assinatura de microRNAs que regulam a transição epitelial-mesenquimal no carcinoma espinocelular oral. -----	19
Tabela 2. Avaliação da qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos. -----	29
Tabela 3. Avaliação de certeza e resumo das descobertas com base na ferramenta GRADE. -----	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO -----	13
2 MATERIAIS E MÉTODOS -----	14
2.1 Protocolo e registro -----	14
2.2 Estratégia de busca -----	14
2.2.1 Critérios de inclusão -----	15
2.2.2 Critérios de exclusão -----	15
2.3 Seleção de Estudos -----	15
2.4 Extração de dados -----	15
2.5 Risco de viés entre os estudos incluídos -----	16
2.6 Nível de evidência (GRADE) -----	16
3 RESULTADOS -----	17
3.1 Seleção de estudo -----	17
3.2 Características do estudo -----	18
3.3 Associação dos miRNAs com as características clinicopatológicas no CECO -----	27
3.4 MiRNAs regulam a expressão de marcadores da TEM -----	27
3.5 Risco de viés em estudos individuais -----	28
3.6 Nível de evidência -----	31
4 DISCUSSÃO -----	32
5 CONCLUSÃO -----	35
REFERÊNCIAS -----	36
ANEXO A – CONFLITO DE INTERESSE -----	41
ANEXO B - FINANCIAMENTO -----	41
ANEXO C – NORMAS DO PERIÓDICO -----	42

1 INTRODUÇÃO

O Carcinoma Espinocelular Oral (CECO) é a neoplasia maligna mais comum que acomete a cavidade bucal, representando cerca de 90% dos casos [1]. Evidências sugerem que o câncer oral possui uma alta taxa de mortalidade, em que aproximadamente 50% dos casos têm sobrevida menor ou igual a cinco anos [2]. Tal fato está associado à ausência de diagnóstico precoce ou deficiência terapêutica [2,3]. Adicionalmente, o CECO apresenta frequentemente invasão linfonodal, um fator contribuinte para o prognóstico ruim do tumor [1,2,3].

A transição epitelial-mesenquimal (TEM) é um processo biológico no qual as células da camada basal do epitélio passam por mudanças bioquímicas, resultando na perda da sua polaridade celular, de junções aderentes, junções estreitas, desmossomos e filamentos intermediários de citoqueratina [4]. Em consequência, as células adquirem um fenótipo mesenquimal promovendo a reorganização das fibras de estresse de F-actina e expressão de filopódios e lamelopódios [5]. Esse processo promove a degradação da membrana basal, aumentando a migração e invasividade celular, e resistência à apoptose [4,5]. Assim, o mecanismo da TEM possivelmente influencia o processo metastático de carcinomas durante a colonização subsequente [4].

Além disso, tumores primários de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço que apresentam o mecanismo padrão da TEM, caracterizado pela expressão diminuída de E-caderina e aumentada de vimentina e N-caderina, mostram aumento de duas vezes na distância média das metástases satélites, quando comparados aos tumores primários que não exibem esse aspecto [6]. Foi sugerido que a presença da assinatura da TEM está associada a um comportamento tumoral mais agressivo e à maior capacidade de disseminação para áreas distantes, bem como à resistência a tratamentos, como imunoterapia e quimioterapia [7].

MicroRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas endógenas de RNA não codificantes que, quando superexpressos, podem apresentar atividade oncogênica ao reprimirem genes supressores tumorais, ou atividade supressora quando subexpressos, permitindo a superexpressão de oncogenes. [8, 9]. Os miRNAs formam uma rede regulatória complexa em diversas atividades celulares [10]. A identificação de miRNAs específicos pode auxiliar na compreensão dos processos envolvidos na carcinogênese e nas alterações fisiopatológicas associadas, além de revelar possíveis alvos terapêuticos [8,10].

Estudos prévios apontam a relação entre a desregulação dos miRNAs com o desenvolvimento do processo da TEM em CECO [11, 12, 13]. No entanto, essa relação ainda não é totalmente compreendida, assim como a associação de ambos os mecanismos com o processo metastático. Na literatura, há relatos também sobre a correlação dos marcadores da TEM com miRNAs específicos presentes no CECO, visando a contribuição desses biomarcadores como alvos-terapêuticos no tratamento dessa doença [14, 15].

Portanto, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a relação da desregulação de miRNAs e a ocorrência do processo metastático associado a TEM em CECO.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page, Moher, Bossuyt, Boutron, Hoffmann, Mulrow e Grupo PRISMA, 2020) [16]. Perguntas específicas foram formuladas com base na estratégia PICO: P-população, I-intervenção, C-controle e O-*outcome* (do inglês, desfecho), onde P- amostras de tecido de pacientes com CECO, I- desregulação do miRNA, C- amostras de tecido de pacientes com expressão normal de miRNAs e O- relação entre pacientes com desregulação da expressão de miRNAs com a metástase e a TEM. A pergunta que norteou esta revisão foi: "Existe uma relação entre a desregulação de microRNA e a metástase tumoral associada ao processo da TEM em pacientes com CECO?".

2.1 Protocolo e registro

O protocolo para a revisão foi elaborado e registrado na base de dados PROSPERO (University of York, York, Reino Unido) sob número CRD42024531676.

2.2 Estratégia de busca

Para identificar os estudos primários que avaliaram miRNAs em CECO, as seguintes bases de dados foram consultadas: PubMed, Web of Science, Lilacs, Scopus, Embase, Google Scholar e EBSCO Teses. As buscas foram realizadas em abril de 2024, de acordo com as regras de cada base de dados, e conduzidas usando uma combinação de MeSH (Medical Subject Headings) predefinidos e termos livres relacionados ao tópico. Nenhuma restrição de ano ou idioma foi aplicada.

2.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos observacionais em que os miRNAs estavam relacionados à TEM no CECO, realizados com amostras de tecidos fixados em formalina e embebidos em parafina ou em tecidos frescos/congelados. Estudos que continham as seguintes descrições clinicopatológicas: graus de diferenciação e estágios TNM, de acordo com o sistema de Classificação TNM de Tumores Malignos, os quais foram agrupados em baixos e altos níveis de expressão do miRNA.

2.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos de revisão, estudos baseados exclusivamente em linhagens celulares de CECO e amostras não clínicas. Também foram desconsiderados relatos de caso, cartas, comentários e resumos de conferências.

2.3 Seleção de Estudos

O processo de seleção foi conduzido em duas fases por dois revisores (FLML e LHSB). Os artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade, bem como os artigos duplicados, foram descartados. Primeiro, os estudos foram selecionados por meio da triagem de títulos e resumos, em seguida, os artigos considerados relevantes foram submetidos à análise de texto completo. Por fim, os artigos selecionados pelos revisores foram incluídos na revisão.

Para gerenciar os estudos analisados e eliminar duplicatas, foi utilizado um software de gerenciamento de referências (Rayyan, Qatar) [17]. Todas as etapas do processo de seleção foram conduzidas por dois revisores independentes (FLML e LHSB), e qualquer discordância foi resolvida por meio do consenso entre eles ou, caso necessário, a partir da consulta de um terceiro revisor (NCFF).

2.4 Extração de dados

Uma tabela foi usada para relatar os estudos elegíveis revisados e os seguintes dados foram extraídos: título, sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, país/continente de origem, tipos de miRNAs, tamanho e tipo da amostra, método de detecção de miRNA, tamanhos dos grupos de baixa e alta expressão e classificação TNM dos tumores malignos. Dois revisores independentes (FLML e LHSB) realizaram a extração de dados de três artigos, de forma conjunta, para calibração. Posteriormente, avaliaram o restante dos artigos

separadamente, e os conflitos foram resolvidos por meio da contribuição de um terceiro avaliador (NCFF).

2.5 Risco de viés entre os estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada utilizando a metodologia JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. [18]. Os artigos incluídos foram julgados como de alto risco (pontuação $\leq 49\%$), risco moderado (pontuação $\leq 50\% - 69\%$) e baixo risco (pontuação $\geq 70\%$) [19]. A avaliação foi realizada por 2 revisores (FLML e LHSG), e as discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (NCFF).

2.6 Nível de evidência (GRADE)

O efeito absoluto esperado e o resumo das evidências foram avaliados utilizando a ferramenta de Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (Manual GRADE) [20]. Os artigos incluídos foram avaliados de acordo com seu desenho de estudo, risco de viés, resultados inconsistentes, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Devido os estudos apresentarem um delineamento observacional de coorte transversal, o viés de publicação não foi considerado. Nesta análise, foram considerados três desfechos principais: desregulação dos miRNAs resultando em metástase à distância, desregulação dos miRNAs resultando em metástase linfonodal e a desregulação dos miRNAs regulando a TEM.

3 RESULTADOS

3.1 Seleção de estudo

Um total de 1012 artigos primários foram identificados: 206 na PubMed, 188 na Web of Science, 206 na Scopus, 211 artigos na Embase, 1 na Lilacs, 200 no Google Scholar e 0 na EBSCO teses. Na primeira etapa, foram excluídos 716 artigos duplicados. Então, 510 registros foram avaliados por título e resumo, e destes, 40 foram considerados para leitura de texto completo. Após isso, 22 publicações não atenderam os critérios de elegibilidade e foram excluídas, sendo incluídos 18 artigos nesta revisão (Figura 1).

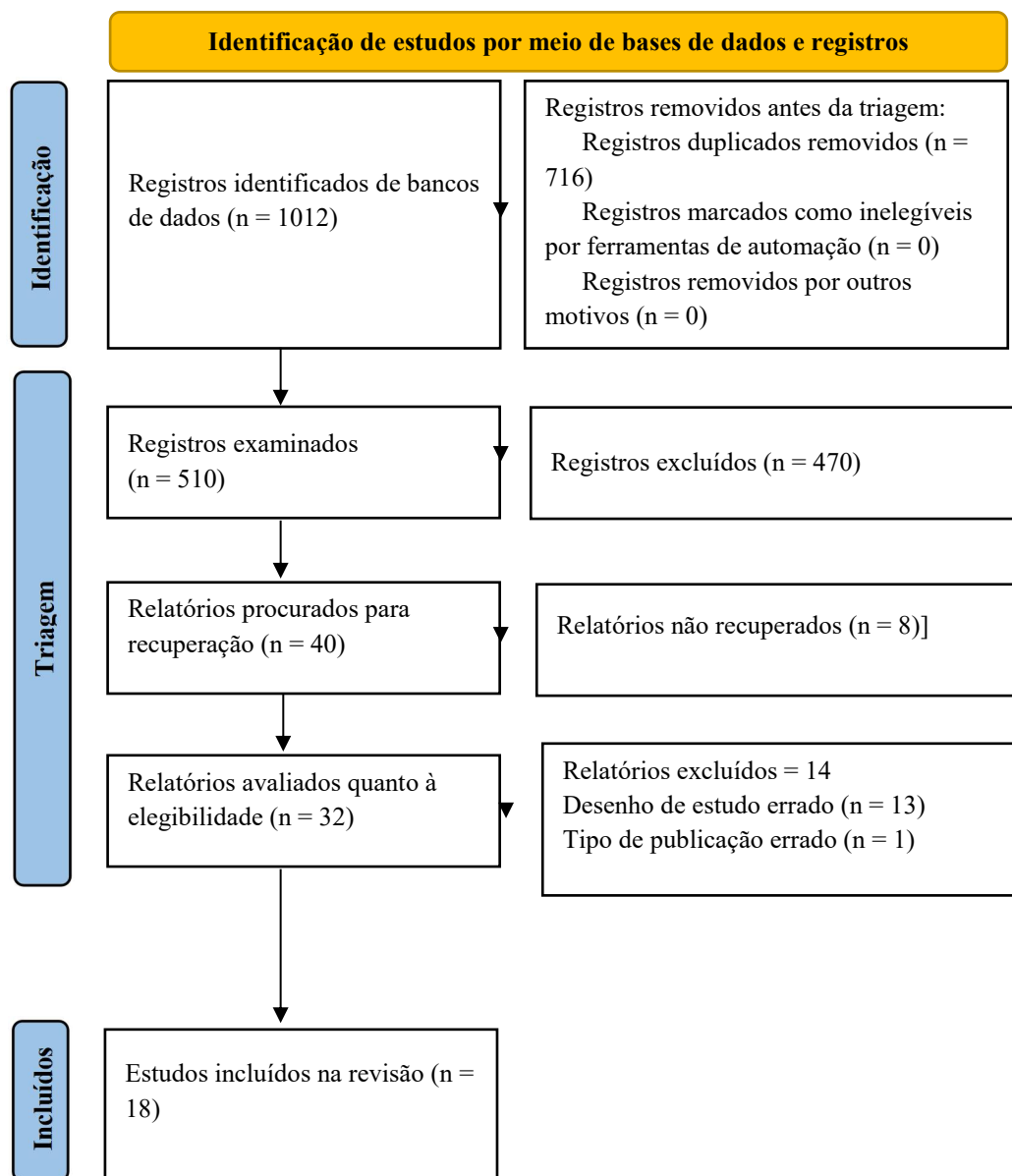


FIGURA 1. Fluxograma de execução de pesquisas.

3.2 Características do estudo

Os 18 estudos incluídos apresentaram delineamento transversal. Estes foram publicados entre os anos de 2016 e 2023, incluindo um total de 2854 participantes de quatro países, sendo eles Japão, Índia, Coreia do Sul e, em sua maioria, China. As principais características dos estudos envolvidos estão descritas na tabela 1.

A fração de miRNAs foi isolada de seções de tecido frescas/congeladas rapidamente em nitrogênio líquido/freezer -80° ou fixadas em formalina e embebidas em parafina. O grupo total da sistematização incorporou 2854 pacientes. Os resultados extraídos foram a localização, presença de metástases linfonodal ou à distância, grau de diferenciação e estadiamento do tumor, de acordo com o padrão TNM. A detecção da desregulação de miRNAs foi realizada usando reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR), reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) ou reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (qRT-PCR). A lista de miRNAs com a expressão desregulada está resumida na tabela 1.

Tabela 1. Visão geral da assinatura de microRNAs que regulam a transição epitelial-mesenquimal no carcinoma espinocelular oral.

Autor/ Ano/Tipo de estudo	Tipo de miRNA	Tipo de amostra	Tamanho da amostra	Subsítios ou localização	Estadiamento ou grau de diferenciação tumoral	Presença de metástases	Métodos de diagnóstico	Expressão do miRNA	Principais resultados
Cui et al./ 2021/ estudo observacio nal, analítico e transversal [21].	miR-626	Congelado a -80 °C	Controle (n=94) teste (n=94)	Língua (n=18); assoalho bucal (n=5); trígono retromolar(n =12); gengiva (n=50) e bochecha (n=9)	Grau (diferenciação avançada, n=26; diferenciação moderada, n=52; diferenciação pobre, n=16) e estadiamento (estágio I–II, n=32; estágio III– IV, n=62)	MLN: N(0)= 49 e N(+)= 45	qRT-PCR	↑	miR-626 foi negativamente correlacionado com RASSF4 em OSCC ($r = -0,675$, $p < 0,001$), ambos associados ao grau do tumor, estadiamento, metástase e prognóstico. Sua superexpressão promoveu a proliferação, invasão, migração e TEM, ao mesmo tempo em que induziu a apoptose e suprimiu a via Wnt/ β - catenina.
Lu Y et al./ 2019/ estudo observacio nal, analítico e transversal [23].	miR-224	Tecido de CECO	Controle (n=88) teste (n=88)	NI	Grau (moderado+ruim, n=46); (bom, n=42) e Estadiamento (estágio TI–TII, n=49; estágio TIII–TIV, n=39)	Invasão linfática: negativo=45 e positivo=43; metástase à distância: sim=36 e não=52	RT-PCR	↓	A redução da expressão de miR-224 foi associada ao estágio T ($p = 0,000$), metástase linfática ($p = 0,006$) e metástase à distância ($p = 0,009$). ADAM17 foi identificado como seu alvo. A restauração de miR-224 inibiu o crescimento celular, a invasão e a TEM, sugerindo um papel supressor tumoral em CECO.

Kurihara-Shimomura et al. / 2019/ estudo observacional, analítico e transversal [24].	miR-29b-1-5p	FFPE	Controle (n= 5) teste (n=49)	Língua (n=30); outros (n=19)	Grau (bem diferenciado, n=27); moderado ou pouco diferenciado, n=22) e estadiamento (estágio I–II, n=29; estágio TIII–TIV, n=20)	MLN: negativa=34 e positiva=15	RT-PCR e qPCR	↑	A superexpressão de miR-29b-1-5p foi significativamente associada ao grau histológico (p = 0,0031), à TEM (p = 0,0002) e à expressão de c-Met (p = 0,0248). O mRNA de CDH1 foi identificado como seu alvo direto em células de OSCC com fenótipo TEM. O miR-29b-1-5p parece atuar de forma oncogênica, em sinergia com o c-Met para promover a TEM.
Wei et al./ 2019/ estudo observacional, analítico e transversal [25].	miR-199a-5p	Congelado em nitrogênio líquido e armazenado a -80 °C	Controle (n=40) teste (n=40)	Mucosa oral (n=22); mucosa não oral (n=18)	Grau (bem e moderado, n=23); mal diferenciado, n=17) e Estadiamento (estágio I–II, n=9; estágio TIII–TIV, n=31)	MLN: presentes=28 e ausentes=12	qRT-PCR	↓	A baixa expressão de miR-199a-5p em OSCC foi associada à metástase em linfonodos (χ^2 , p = 0,003), à diferenciação tumoral (χ^2 , p = 0,037) e ao tamanho do tumor (χ^2 , p = 0,020). O fator de transcrição relacionado à EMT, SOX4, foi identificado como alvo direto de miR-199a-5p (p < 0,01). A superexpressão de miR-199a-5p inibiu a invasão e a migração celular, além de bloquear a cascata de EMT em células de CECO transfectadas (p < 0,01).
Yao et al./ 2019/ estudo observacional, analítico e transversal	miR-610	Congelado em nitrogênio líquido e armazenado a -80 °C	Controle (n=137) teste (n=137)	NI	Classificação T1+T2 (n=88); classificação T3+T4 (n=49) and estágio TNM (I–II: n=91; TIII–	Metástases à distância: com=40 e não=97	qRT-PCR	↓	A baixa expressão de miR-610 foi associada à classificação T avançada (p = 0,003), ao estágio TNM (p = 0,005) e a um pior prognóstico em pacientes com OSCC (p = 0,008; HR = 2,956). AGK foi confirmado como alvo a jusante de miR-610 em células de CECO. A

[26].					TIV: n=46)				superexpressão de miR-610 suprimiu significativamente a proliferação, migração ($p < 0,01$), invasão ($p < 0,01$) e o processo de EMT ($p < 0,01$) nas células de CECO.
Jin et al./ 2019/estudo observacional, analítico e transversal [27].	miR-519d	Congelado em nitrogênio líquido	Controle (n=60) teste (n=60)	Língua (n=25); gengiva (n=8); bochecha (n=9); assoalho bucal (n=12); orofaringe (n=6)	Grau (bem diferenciado, n=25; moderado/pouco diferenciado, n=35) e Estágio TNM (estágio I–II, n=22; estágio TIII–TIV, n=38)	MLN: pN0=28 e pN1 a pN2=32	qPCR	↓	A regulação negativa do miR-519d foi intimamente correlacionada com metástase em linfonodos ($p=0,037$), estágio avançado do tumor ($p=0,001$) e sobrevida global ruim de pacientes com CECO ($p=0,0006$). A expressão de miR-519d correlacionou-se inversamente com os níveis de MMP3 ($p = 0,0034$), os quais também estavam associados à metástase ($p < 0,0001$) e ao pior prognóstico ($p = 0,004$). O miR-519d atua como regulador da TEM em células de CECO.

Arunkuma et al./ 2018/ estudo observacional, analítico e transversal [28].	miR-200	Refrigerado	Controle (n=8) teste (n=40)	Língua (n=8); mucosa oral (n=14); crista alveolar (n=4); lábio (n=3); outros (n=11)	Grau (bem diferenciado, n=13; moderadamente diferenciado, n=19); pouco diferenciado (n=8) e Estadiamento (estágio <= T3: n=15; estágio >=T4: n=25)	MLN: <= N1=19 e >=N2=21	Qpcr	↓	Membros da família miR-200 — miR-200a (p = 0,0006), miR-200b (p = 0,0467), miR-200c (p = 0,0014), miR-429 (p = 0,0087) e miR-141 (p = 0,0230) — foram significativamente sub-regulados em tumores de CECO de usuários de tabaco com patologia indiferenciada. Os marcadores de EMT ZEB2 (p = 0,0451) e vimentina (p = 0,0071) foram superexpressos. Essa desregulação não teve impacto significativo nos prognósticos.
Baba et al./ 2016/ estudo observacional, analítico e transversal [14].	miR-155-5p	FFPE	Controle (n=5) teste (n=73)	Língua (n=34); gengiva (n= 25); bochecha (n=7); assoalho bucal (n=4); palato (n=3)	Estadiamento TNM (estágio I-II, n=29; estágio III e IV, n=44)	MLN: N(-)= 42 e N(+)=31	qRT-PCR	↑	A alta expressão de miR-155-5p foi correlacionada com metástase de linfonodo cervical em amostras de tecido de indivíduos com CECO (p = 0,04). O miR- 155-5p induz TEM pela regulação positiva de STAT3 por meio da regulação negativa de SOCS1.
Kang Y et al./ 2021/ estudo	miR-198	Congelado	Controle (n=80) teste (n=80)	NI	NI	MLN	qRT-PCR	↓	A baixa expressão de miR-198 foi associada à baixa sobrevida global (p=0,0005) e à sobrevida livre de doença

observacio nal, analítico e transversal [35].									(p=0,0001). O miR-198 suprimiu o crescimento e a metástase do tumor CECO ao atingir diretamente a expressão de CDK4. Sua superexpressão inibiu significativamente a proliferação, a invasão e a TEM em células de CECO (p < 0,05).
Wang Y et al./ 2020/ estudo observacio nal, analítico e transversal [13].	miR-218	FFPE	Controle (n=65) teste (n=65)	NI	Grau (alta diferenciação, n=25; diferenciação moderada e baixa, n=40) Estadiamento (estágio I/II, n=26; estágio III, n=39.	MLN: sim=29 e não=36	qRT-PCR	↓	Os níveis de miR-218 foram significativamente associados à MLN e ao estadiamento TNM (p < 0,05). GREM1 foi identificado como seu alvo direto (p < 0,0001, r = -0,5415). A superexpressão de miR-218 suprimiu a progressão da TEM por meio da via TGF-β (p < 0,05).
Zhang et al. /2020/ estudo observacio nal, analítico e transversal [29].	miR-4282	Congelado em nitrogênio líquido	Controle (n=72) teste (n=72)	NI	Grau (bem e moderado, n=36; mal diferenciado, n=36) e Estadiamento (estágio I–II, n=26; estágio III–IV, n=46)	MLN: sim=36 e não=36	qRT-PCR	↓	A expressão de miR-4282 foi associada ao estadiamento clínico e à MLN (p = 0,009). Ao direcionar LIN28B, a restauração de miR-4282 inibiu a proliferação, migração, TEM e induziu apoptose (p < 0,01). O miR-4282 suprimiu a progressão tumoral por meio do eixo LIN28B/ZBTB2, sugerindo seu potencial como biomarcador para CECO.

Qin et al./ 2019/ estudo observacional, analítico e transversal [30].	miR-1290	Congelado em nitrogênio líquido e armazenado a -80 °C	Controle (n=47) teste (n=47)	Mucosa oral (n=5); orofaringe (n=10); língua (n=20); gengiva (n=12)	Grau (bem diferenciado e moderado, n=32; mal diferenciado n=15) e Estadiamento TNM (estágio I–II, n=37; estágio III–IV, n=10)	MLN: sim=13 e não=34	qRT-PCR	↑	A superexpressão de miR-1290 foi associada ao estadiamento TNM ($p = 0,021$), à MLN ($p = 0,0002$) e ao pior prognóstico ($p = 0,0124$). CCNG2 foi identificado como seu alvo direto ($r = 0,6406$). A inibição de miR-1290 suprimiu a metástase e a TEM ($p < 0,05$), enquanto sua superexpressão promoveu esses processos por meio da supressão de CCNG2 em células de CECO.
Zhang H et al./ 2019/ estudo observacional, analítico e transversal [31].	miR-1258	NI	controle (n=89) teste (n=89)	NI	Grau (bem diferenciado, n=42); moderado/pouco diferenciado, n=46) e Estadiamento (estágio T1–2, n=49; estágio T3–T4, n=39)	Invasão linfática: negativa=45 e positiva=43; metástase à distância: sim=36 e não=52	qRT-PCR	↓	A subexpressão de miR-1258 foi associada ao estágio T ($p = 0,000$), à invasão linfática ($p = 0,006$) e à metástase à distância ($p = 0,009$). SP1 foi identificado como seu alvo a jusante, enquanto c-Myb suprimiu miR-1258 por meio da ligação ao seu promotor ($r = -0,6635$). A restauração de miR-1258 reduziu o crescimento, a invasão e a TEM em células de CECO.
Kang Y et al./ 2018/ estudo observacional, analítico e transversal	miR-300	Congelado a -80 °C	Controle (n=120) teste (n=120)	Mucosa oral (n=24); língua (n=52); gengiva (n=25); outro (n=19)	Grau (bem diferenciado, n=42; moderado/pouco diferenciado, n=46) e Estadiamento (estágio T1–2,	Metástase à distância (M0=69; M1=51)	qRT-PCR	↓	Níveis baixos de miR-300 em CECO foram significativamente associados à classificação TNM ($p < 0,05$). ET-1 inibiu a expressão de miR-300 ($p < 0,05$). A superexpressão induzida de miR-300 inibiu a proliferação ($p < 0,01$), a invasão ($p < 0,05$) e o processo de TEM em células de CECO transfectadas

[32].					n=49; estágio T3–T4, n=39)				(p < 0,05). O miR-300 pode suprimir a metástase do CECO ao inibir a TEM.
Kim et al./2018/estudo observacional, analítico e transversal [22].	miR-155-5p	FFPE	Controle (n=68) teste (n=68)	Mucosa oral (n=13); língua (n=39); assoalho bucal (n=8); trigono retromolar (n=7); crista alveolar superior (n=1)	Estadiamento TNM (I= 18; II= 17; III= 9; IV= 24).	Invasão angiolinfática (presente=19 e ausente=49); invasão perineural (presente=19 e ausente=49)	qRT-PCR	↑	A expressão elevada de miR-155-5p foi associada a um estágio patológico TNM mais avançado (p = 0,048) e à recidiva (p = 0,029). Foi observada uma correlação negativa significativa entre miR-155-5p e a expressão de E-caderina, sugerindo um papel potencial do miR-155-5p na TEM (p = 0,015, r = –0,299). A expressão de miR-155-5p pode contribuir para a progressão do CECO por meio da TEM.
Peng et al./2017/estudo observacional, analítico e transversal [33].	miR-1	Congelado em nitrogênio líquido e armazenado a -80 °C	Controle (n=35) teste (n=381)	NI	Grau (bem diferenciado, n=19); moderada/pobrem ente diferenciado, n=21); Estadiamento (estágio I–II, n=17; estágio III–IV, n=23).	MLN (N0=15; N1-2=25)	qRT-PCR	↓	A subexpressão de miR-1 foi significativamente correlacionada com a categoria T, estágio e metástase linfonodal (p < 0,05). Níveis mais baixos de miR-1 foram observados em pacientes com metástase linfonodal avançada. O miR-1 atua como regulador ao direcionar e suprimir o Slug, um mediador da TEM (p < 0,01, r = 0,6659).
Hsiao et al./2023/estudo	miR-455-5p	FFPE	Controle (n=56) teste (n=56)	NI	NI	N: negativo= 32; positivo=24	qRT-PCR	↑	A subexpressão de miR-1 foi significativamente associada à categoria T, ao estágio tumoral e à metástase

observacio nal, analítico e transversal [34].									linfonodal ($p < 0,05$). Níveis reduzidos de miR-1 foram observados em pacientes com metástase nodal avançada. O miR-1 regula negativamente o Slug, um mediador da TEM, ao direcioná-lo para supressão ($p < 0,01$, $r = 0,6659$).
Liu et al./ 2021/estud o observacio nal, analítico e transversal [36].	miR-150	Congelado em nitrogênio líquido e armazenado a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$	Controle (n=51) teste (n=51)	NI	NI	NI	qRT-PCR	↓	A regulação negativa do miR-150 previu um prognóstico ruim de pacientes com CECO ($p < 0,05$). O HMGA2 era um gene alvo do miR-150 e sua expressão foi regulada pela alteração da expressão do miR-150 em células CECO. A superexpressão de miR-150 inibiu a viabilidade celular, a invasividade e a EMT ao direcionar HMGA2 em células de CCE ($p < 0,05$).

Siglas: miR, microRNA; FFPE, fixado em formalina e embebido em parafina; CECO, carcinoma espinocelular oral; MLN, metástase linfonodal; N (0), ausência de metástase em linfonodos regionais; N (-), ausência de metástase em linfonodos regionais; N (+), metástase em linfonodos regionais; N (1), metástase em linfonodos regionais; pN0, linfonodos regionais ausentes; pN1-pN2, 1–3 linfonodos regionais ou qualquer número de depósitos tumorais sem envolvimento nodal - ≥ 4 linfonodos regionais; N1, ausência de metástase em linfonodos regionais; N2, metástase em linfonodos regionais; M0, ausência de metástase à distância; M1, apresenta metástase à distância; RASSF4, membro da família do domínio de associação 4; ARID2, domínio interativo 2 rico em AT humano; ADAM17, membro da família ADAM; c-jun, fator de transcrição junho; c-Met, receptor proto-oncogênico do gene MET; CDH1, mRNA que codifica caderina 1; SOX4, fator de transcrição relacionado à TEM SRY-box 4; HR, taxa de risco; AGK, acil-glicerol quinase; MMP3, metaloproteinase de matriz-3; ZEB2, Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 2; STAT3, Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3; SOCS1, supressor da sinalização de citocinas 1; CDK4, quinase 4 dependente de ciclina; GREM1, Gremlin1; TGF- β , fator transformador de crescimento beta; ZBTB2, dedo de zinco e domínio BTB contendo 2; LIN28B, Lin-28 Homólogo B; CCNG2, Ciclina G2; SP1, proteína de especificidade 1; C – Myb, gene transformador do vírus da mieloblastose aviária; PI3K/AKT, Fosfoinositídeo 3-quinases/Proteína quinase B; ERK, Quinases reguladas por sinal extracelular; ET-1, Endotelina-1; Slug, principal regulador da EMT; PDZK1IP1 (MAP17), proteína que transporta proteínas de membrana do retículo endoplasmático; HMGA2, Grupo de alta mobilidade AT-hook 2; qRT-PCR, reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real; qPCR, reação em cadeia da polimerase em tempo real; TEM, transição epitelial-mesenquimal.

3.3 Associação dos miRNAs com as características clinicopatológicas no CECO

Nesta revisão, 14 miRNAs (miR-626 [21]; miR-155-5p [14,22]; miR-224 [23]; miR-29b-1-5p [24]; miR-199a-5p [25]; miR-610 [26]; miR-519d [27]; miR-200 [28]; miR-218 [13]; miR-4282 [29]; miR-1290 [30]; miR-1258 [31]; miR-300 [32] e miR-1 [33]) foram correlacionados com o grau de diferenciação e estadiamento tumoral. Dos 18 artigos, quatro associaram os miRNAs com metástase à distância, onde a subexpressão dos miR-224 [23], miR-610 [26], miR-300 [32], e miR-1258 [31] tiveram relação significativa ($p < 0.05$).

Dessa amostra de estudos, 15 demonstraram a associação dos miRNAs com a metástase linfonodal, onde a subexpressão dos miRNAs (miR-224 [25]; miR-199a-5p [27]; miR-519-d [29]; miR-218 [15] e miR-1258 [33]) foi significativa estatisticamente ($p < 0.05$). Porém, a subexpressão dos miRNAs (miR-200 [30]; miR-4282 [31] e miR-1 [35]) não foi significativa. Da mesma forma, a superexpressão dos miRNAs (miR-626 [23]; miR-1290 [32] e miR-455-5p [36]) foi relacionada significativamente ($p < 0.05$) com a metástase linfonodal. Entretanto, a superexpressão do miR-29b-1-5p [26] não foi significativa. Em relação ao miR-155-5p [16,24], um estudo identificou relação significativa com metástase linfonodal e um não mostrou significância. Não foi possível avaliar o miR-198 [37] por falta de informações.

3.4 MiRNAs regulam a expressão de marcadores da TEM

Nessa sistematização, em todos os estudos incluídos, os miRNAs tanto superexpressos quanto subexpressos regularam a expressão de marcadores da TEM. Dessa forma, Lu et al. (2019) [23], relataram que o miR-224 foi regulado negativamente em tecidos de CECO, o ADAM17 foi caracterizado como seu gene alvo em linhagem de células CECO, SCC-9 e Cal-27, foi observado um aumento do marcador epitelial E-caderina, enquanto a expressão dos marcadores mesenquimais N-caderina e vimentina diminuíram, inibindo a TEM.

Seguindo o mesmo pressuposto, Qin et al. (2019) [30], relataram que o miR-1290 foi regulado positivamente em tecidos de CECO, o seu gene alvo CCNG2 e os mimetizadores miR-1290 foram co-transfectados em células Tca- 8113, onde a superexpressão de CCNG2 aumentou a expressão de E-caderina e diminuiu a expressão de N-caderina e vimentina, enfraquecendo o efeito promovido do miR-1290 na TEM.

Tais evidências foram repetidas com frequência nos diversos tecidos e linhagens celulares analisadas nessa revisão, todos os miRNAs incluídos mostraram capacidade de

regulação do fenótipo neoplásico, por meio da alteração da expressão de marcadores epiteliais e mesenquimais no CECO (Tabela 1).

3.5 Risco de viés em estudos individuais

Os artigos incluídos foram julgados como de alto risco (pontuação $\text{sim} \geq 49\%$), risco moderado (pontuação $\text{sim} = 50\%–69\%$) e baixo risco (pontuação $\text{sim} \geq 70\%$) [19]. Dois artigos foram classificados como tendo metodologia pouco clara pois não explicitaram os critérios de inclusão da amostra, visto que as características clinicopatológicas não foram descritas [34,36]. Um artigo não foi claro na descrição detalhada da amostra do estudo, não relatando as condições clínicas e as características do tumor em cada paciente incluído [36]. Em geral, os artigos incluídos nesta revisão apresentaram baixo risco de viés nos critérios avaliados (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliação da qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos.

Autor/Ano	Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?	Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos detalhadamente?	A exposição foi medida de forma válida e confiável?	A exposição foi medida de forma válida e confiável?	Foram identificados fatores de confusão?	As estratégias para lidar com os fatores de conflito foram estabelecidas?	Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?	Foi utilizada análise estatística apropriada?
Cui et al./2021	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Sim
Lu et al./2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Não
Kurihara-Shimomura et al./2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Wei et al./2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Yao et al./2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Jin et al./2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Arunkumar et al./2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Baba et al./2016	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Sim

Kang et al./ 2021	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Wang et al./ 2020	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Sim
Zhang et al./2020	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Qin et al./ 2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Sim
Zhang et al./ 2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Sim
Kang et al./ 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kim et al./ 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Sim
Peng et al. /2017	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Sim
Hsiao et al./ 2023	Indefinido	Indefinido	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Sim
Liu et al. /2021	Indefinido	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Sim

3.6 Nível de evidência

Observou-se um nível de certeza de muito baixo a baixo, em que apenas a desregulação dos miRNAs resultando em metástase linfonodal relatou inconsistência grave, devido a diferenças entre estudos que avaliaram o miR-155-5p [14, 22], onde um estudo identificou relação significativa com metástase linfonodal e um não mostrou significância. Além de que não foi possível avaliar o miR-198 por falta de informações [35] (Tabela 3).

Tabela 3. Avaliação de certeza e resumo das descobertas com base na ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados		
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Impacto
							Com Tecido normal	Com Desregulação de microRNA em tecido de CECO	

Desregulação dos miRNAs resultando em metástase a distância

434 (4 estudos observacionais)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa	A subexpressão dos miR-224, miR-610, miR-300 e miR-1258 tiveram relação significativa (p<0.05) com a metástase à distância.		
-----------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	---	--	--

Desregulação dos miRNAs resultando em metástase linfonodal

961 (15 estudos observacionais)	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	⊕○○ ○ Muito baixa ^a	A subexpressão dos miRNAs (miR-224; miR-199a-5p; miR-519-d; miR-218 e miR-1258) foi relacionada significativamente (p<0.05) com a metástase linfonodal. No entanto, a subexpressão dos miRNAs (miR-200; miR-4282 e miR1) não foi significativa. A superexpressão dos miRNAs (miR-626; miR-1290 e miR-455-5p) foi relacionada significativamente (p<0.05) com a metástase linfonodal). Entretanto, a superexpressão do miR-29b-1-5p não foi significativa. Em relação ao miR-155-5p, um estudo identificou relação significativa com metástase linfonodal e um não mostrou significância. Não foi possível avaliar o miR-198 por falta de informações.		
------------------------------------	-----------	--------------------	-----------	-----------	--------	--------------------------------------	---	--	--

Desregulação dos miRNAs regulando a transição epitelial-mesenquimal

2730 (18 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○ ○	A subexpressão dos miRNAs (miR - 626; miR-155-5p; miR-29b-1-5p; miR-1290 e		
----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------	--	--	--

Avaliação da certeza						Sumário de Resultados
observacionais)					Baixa	miR-455-5p) e a superexpressão dos miRNAs (miR-224; miR-199a-5p; miR-610; miR-519d; miR-200; miR-198; miR-218; miR-4282; miR-1258; miR-300; miR-1 e miR-150) regularam positivamente a transição epitélio-mesenquimal.

IC: intervalo de confiança

Explicações:

a. Entre as amostras dos 16 estudos analisados, 62,5% (10 estudos) relataram resultados negativos, 25% (4 estudos) apresentaram resultados positivos, 6,25% (1 estudo) mostrou resultados iguais, e 6,25% (1 estudo) não forneceu informações suficientes.

4 DISCUSSÃO

MiRNAs desregulados podem exercer atividade oncogênica ou supressora, mostrando-se como potenciais biomarcadores de mau prognóstico e metástase em pacientes com CECO [8,37]. Estudos recentes mostraram que a superexpressão ou subexpressão de miRNAs específicos podem exercer efeitos na TEM, além de apresentarem papel diagnóstico, prognóstico e terapêutico no CECO [38-40]. Nesta revisão, foi realizada uma análise específica da relação dessas moléculas com o processo metastático em tecidos de CECO, pela primeira vez, descrevendo a significância dos miRNAs envolvidos no mecanismo da TEM, incorporando 1545 pacientes com essa neoplasia maligna. Foram analisados 18 estudos em tecido de CECO, onde cinco miRNAs foram superexpressos e 12 foram regulados negativamente.

Considerando que o processo metastático é uma das principais causas de mortalidade por câncer [1, 3, 41], a identificação de novos alvos diagnósticos e terapêuticos em pacientes com CECO, tais como os miRNAs, torna-se fundamental. A TEM promove o aumento da migração e invasividade celular, influenciando, possivelmente, a progressão do CECO para o processo metastático [5,7].

Em nossa revisão, todos os 17 miRNAs mostraram relação regulatória com a TEM. Assim, dos cinco miRNAs superexpressos, o miR-626, miR-1290 e miR-455-5p foram relacionados significativamente ($p < 0.05$) com a metástase linfonodal e dos doze miRNAs subexpressos, o miR-224, miR-199a-5p, miR-519-d, miR-218 e miR-1258 também foram positivamente associados ($p < 0.05$) à metástase linfonodal. Adicionalmente, a regulação negativa dos miR-224, miR-610, miR-300 e miR-1858 teve relação significativa ($p < 0.05$)

com a metástase à distância. Visto isso, esses resultados sugerem a possível relação entre a regulação dos miRNAs com o processo metastático no CECO.

Dentre os miRNAs regulados positivamente, o miR-626 estava superexpresso em tecidos de 94 pacientes com CECO, apresentando uma correlação negativa com o RASSF4 ($r=-0,675$, $p<0,001$), ambos foram relacionados significativamente ao grau patológico moderado, estadiamento III-IV, metástase linfonodal e prognóstico ruim. A regulação negativa desse miRNA e a regulação positiva do RASSF4 diminuiu significativamente a capacidade de invasão, migração e a TEM em células de CECO ($p>0,05$). Além disso, os resultados de qRT-PCR e western blotting revelaram a diminuição da apoptose celular e bloqueio da via de sinalização Wnt/ β -Catenina, reduzindo a expressão de mRNA, proteína de FZD1 e β -catenina ($p<0,05$) [21].

Da mesma forma, outros estudos tiveram resultados semelhantes, nos quais miRNAs superexpressos foram associados às características clinicopatológicas e à metástase linfonodal, além de estarem inversamente correlacionados a genes alvo [30, 34], onde as suas expressões diminuíram a invasividade e migração celular em células de CECO, favorecendo o prognóstico. Assim, Qin et al. (2019) [30] afirmou que a regulação positiva do miR-1290 foi associada principalmente ao estágio TNM I-II ($p=0,021$), à metástase linfonodal ($p = 0,0002$) e ao mal prognóstico em pacientes com CECO (teste log-rank, $p = 0,0124$). O CCNG2 foi caracterizado como alvo direto do miR-1290 ($r= 0,6406$) e, ao inibir esse gene, essa molécula induziu positivamente à metástase celular e TEM em células de CECO transfectadas ($p<0,05$).

De modo semelhante, a superexpressão do miR-455-5p foi positivamente associada a metástases linfonodais e invasão clínica, levando a prognósticos desfavoráveis nos pacientes. Este foi negativamente correlacionado ao seu gene alvo, PDZK1IP1 (MAP17) ($p=0,02$, $r=0,31$), e sua baixa expressão exibiu mais metástases para linfonodos ou fatores de risco clínicos desfavoráveis para recorrência. Pacientes com CECO indiferenciados exibiram baixa expressão de MAP17. Além disso, o miR-455-5p promoveu a migração e invasão de células de câncer oral e induziu TEM ($p<0,05$) [34].

Por outro lado, a baixa expressão de miR-199a-5p no CECO foi associada à metástase linfonodal (χ^2 , $p=0,003$), diferenciação (χ^2 , $p=0,037$) e tamanho do tumor (χ^2 , $p=0,020$). O fator de transcrição SRY-box 4 (SOX4) ($p<0,01$) foi apontado como seu alvo direto e a restauração da expressão do miR-199a-5p em células de CECO transfectadas inibiu a invasão, a migração celular e bloqueou a cascata da TEM ($p<0,01$) [25]. Outros estudos apresentam

resultados semelhantes, onde a análise da relação entre as características clinicopatológicas dos pacientes com CECO e a expressão negativa dos miRNAs mostram que as expressões estavam intimamente relacionadas a metástases linfonodais, possuindo genes alvo expressos em altos níveis, e restaurando a expressão desses miRNAs, há a diminuição da capacidade de invasão, migratória e processo TEM [27, 13, 31].

Dentre esses estudos, Jin et al. (2019) [27] demonstrou que regulação negativa do miR-519d foi intimamente correlacionada com metástase em linfonodos ($p=0,037$), estágio avançado do tumor ($p=0,001$) e sobrevida global baixa de pacientes com CCE ($p=0,0006$). O seu gene alvo foi MMP3, que também foi associado à metástase ($p<0,0001$) e prognóstico ruim ($p=0,004$). Ainda, Wang et al. (2020) [13] revelou que a subexpressão do miR-218 esteve relacionada ao estágio TNM III ($p<0,05$), GREM1 foi identificado como o seu gene alvo ($p<0,0001$, $r=-0,5415$), e a superexpressão do miR-218 pode resultar na supressão da progressão da TEM por meio da via de sinalização do TGF- β ($p<0,05$). De maneira equivalente, Zhang et al. (2019) [31] sugeriu que a regulação negativa do miR-1258 foi associada significativamente ao estágio T ($p=0,000$), metástase de invasão linfática ($p=0,006$) e metástase à distância ($p=0,009$), a proteína SP1 foi um alvo a jusante do miR-1258, este inibiu a atividade das vias de sinalização PI3K/AKT e ERK.

Baixos níveis de miRNAs em pacientes com CECO também foram significativamente associados a metástases à distância em quatro estudos nesta revisão. Assim, Yao et al. (2019) [26] relatou que a baixa expressão de miR-610 foi associada à classificação T avançada ($p=0,003$), estágio TNM ($p=0,005$) e pior prognóstico de pacientes com CECO ($p=0,008$; HR=2,956), o gene AGK foi confirmado como o alvo a jusante desse miRNA.

Kang et al. (2018) [32] demonstrou que a subexpressão do miR-300 foi significativamente associada à classificação TNM ($p<0,05$), possibilitando a sua inibição por ET-1 ($p<0,05$). Lu et al. (2019) [23] revelou que a regulação negativa do miR-224 foi associada ao estágio T ($p=0,000$), metástase de invasão linfática ($p=0,006$) e metástase à distância ($p=0,009$) e o seu alvo a jusante foi a proteína ADAM17. Em ambas as pesquisas, a restauração da expressão dos miRNAs diminuiu o crescimento celular, a invasão, a migração e inibiu o fenótipo TEM em células de CECO, podendo funcionar como microRNAs supressores de tumor e suprimir a metástase tumoral ao inibir a TEM no CECO.

Visto isso, o aumento da expressão de marcadores mesenquimais, concomitante ao declínio de marcadores epiteliais no CECO, evidencia a ocorrência do processo TEM,

caracterizado pela alteração do fenótipo das células no ambiente tumoral [42]. Esse mecanismo foi evidenciado pela superexpressão dos miRNAs miR-626, miR-155-5p, miR-29b-1-5p, miR-1290 e miR-455-5p em CECO. Por outro lado, o silenciamento da expressão dessas moléculas resultou no aumento da marcação de E-caderina, um marcador epitelial, e na redução da expressão de N-caderina e vimentina, marcadores mesenquimais, promovendo a supressão do processo TEM. Esse efeito ocorre devido ao direcionamento específico de genes-alvo pelos miRNAs, os quais apresentam diversidade significativa, conferindo maior complexidade ao mecanismo regulatório [42, 43].

Nossos resultados apresentam uma visão ampla de como os miRNAs estão envolvidos no mecanismo regulatório da TEM relacionada à metástase em pacientes com CECO, além do potencial dessas moléculas para serem utilizadas como biomarcadores de diagnóstico e alvos terapêuticos. Entretanto, existem limitações na presente revisão sistemática, sendo estas, a utilização de diferentes metodologias de pesquisa dos estudos incluídos para análise, ausência de informações clinicopatológicas de pacientes e de valores de risco relativo na análise estatística. Visto isso, a abordagem GRADE sugeriu taxas mais baixas para certeza do nível de evidência, colaborando com o risco de viés (Tabela 3).

Além disso, enfatizamos a necessidade estudos futuros concentrados na caracterização de genes-alvo dos miRNAs, buscando fortalecer as evidências sobre os mecanismos regulatórios associados a TEM em CECO. Essa abordagem é essencial, considerando o potencial dessas moléculas como marcadores tumorais para diagnóstico, manejo clínico e prognóstico. Isso pode oferecer suporte ao tratamento dessa neoplasia, favorecendo melhores prognósticos e redução dos riscos de metástases linfonodais e à distância.

5 CONCLUSÃO

Nesta revisão, identificamos 12 miRNAs regulados negativamente e 5 regulados positivamente, expressos no CECO, potencialmente relacionados ao mecanismo da TEM e ao processo metastático. Os estudos incluídos em nossa sistematização fornecem novas evidências para a identificação e manejo dessa neoplasia maligna, por meio da inibição ou restauração de fatores de transcrição reguladores da TEM. No entanto, faz-se necessário esforços futuros, aumentando o número de casos, para validação desses resultados, considerando o potencial dos miRNAs como alvos de diagnóstico e terapêutica do CECO.

REFERÊNCIAS

1. N.O. Binmadi and Y. A. Mohamed, “Impact of worst pattern of invasion on prognosis of oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis,” *The Journal of International Medical Research* **51**, no. 10 (2023):3000605231206260.
2. S. Ravindran, S. Ranganathan, K. R., et al., “The role of molecular biomarkers in the diagnosis, prognosis, and treatment stratification of oral squamous cell carcinoma: A comprehensive review,” *The Journal of Liquid Biopsy* **7** (2025):100285.
3. Z. Tao, G. Chu, and Y. Su, “The Prognostic Role of Perineural Invasion for Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Cancers (Basel)* **16**, no. 14 (2024):2514.
4. P. Jayanthi, B. Varun, and J. Selvaraj, “Epithelial–mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma: An insight into molecular mechanisms and clinical implications,” *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* **24**, no. 1 (2020): 189.
5. Z. Ling, B. Cheng, and X. Tao, “Epithelial-to-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma: Challenges and opportunities”. *International Journal of Cancer* **148**, no. 7 (2021): 1548-1561.
6. A. Smith, T.N. Teknos, and Q. Pan, “Epithelial to Mesenchymal Transition in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma,” *Oral Oncology* **49**, no. 4 (2013): 287–292.
7. C. Vallina, R. M. López-Pintor, J. González-Serrano, J. C. de Vicente, G. Hernández, and C. Lorz, “Genes involved in the epithelial-mesenchymal transition in oral cancer: A systematic review,” *Oral Oncology* **117** (2021): 105310.
8. M. Eslami, S. Khazeni, X. M. Khanaghah, et., “MiRNA-related metastasis in oral cancer: moving and shaking,” *Cancer Cell International* **23**, no. 1 (2023): 182.
9. N. Nohata, T. Hanazawa, T. Kinoshita, Y. Okamoto, and N. Seki, “MicroRNAs function as tumor suppressors or oncogenes: aberrant expression of microRNAs in head and neck squamous cell carcinoma,” *Auris Nasus Larynx* **40**, no. 2 (2013): 143–149.
10. D. Y, P. Ramani, M. Yuwanati, K. Ramalingam, and G. S, “MicroRNA Profiling in Circulating Exosomes in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review,” *Cureus* **15**, no. 8 (2023): e43235.

11. Y. Harazono, T. Muramatsu, H. Endo, et al., “miR-655 is an EMT-suppressive microRNA targeting ZEB1 and TGFBR2,” *PLoS ONE* **8**, no. 5 (2013): e62757.
12. Z. Lin, L. Sun, W. Chen, et al., “miR-639 regulates transforming growth factor beta-induced epithelial-mesenchymal transition in human lingua cancer cells by targeting FOXC1,” *Cancer Science* **105**, no. 10 (2014): 1288–1298.
13. Y. Wang, Y. Jiang, and L. Chen, “Role of miR-218-GREM1 axis in epithelial-mesenchymal transition of oral squamous cell carcinoma: an in vivo and vitro study based on microarray data,” *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **24**, no. 23 (2020): 13824–13836.
14. O. Baba, S. Hasegawa, H. Nagai, et al., “MicroRNA-155-5p is associated with oral squamous cell carcinoma metastasis and poor prognosis” *Journal of Oral Pathology & Medicine* **45**, no. 4 (2016): 248–255.
15. L. Meng, C. Wang, W. Chen, C. Mao, and J. Wang, “miR-654-5p targets GRAP to promote proliferation, metastasis, and chemoresistance of oral squamous cell carcinoma through Ras/MAPK signaling,” *DNA and Cell Biology* **37**, no. 4 (2018): 381–388.
16. M.J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, et al., “The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews,” *BMJ* (2021): n71.
17. M. Ouzzani, H. Hammady, Z. Fedorowicz, A. Elmagarmid, et al., “Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews,” *Systematic Reviews* **5**, no. 1 (2016).
18. The Joanna Briggs Institute, *JBICritical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, Adelaide, Australia (2022).
19. N.C.F. Fagundes, S. Gianoni-Capenakas, G. Heo, C. Flores-Mir, “Craniofacial features in children with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis,” *Journal of Clinical Sleep Medicine* **18**, no. 7 (2022): 1865–1875.
20. H. Schünemann, J. Brozek, G. Guyatt, A. Oxman, *GRADE Manual: Introduction to the GRADE Manual* (2013).
21. S.H. Cui, X.D. Hu, and Y. Yan, “Wnt/β-catenin signaling pathway participates in the effect of miR-626 on oral squamous cell carcinoma by targeting RASSF4,” *Journal of Oral Pathology & Medicine* **50**, no. 10 (2021): 1005–1017.

22. H. Kim, J. M. Yang, S. Ahn, W. Jeong, J. Chung, and J. H. Paik, "Potential oncogenic role and prognostic implication of MicroRNA-155-5p in oral squamous cell carcinoma," *Anticancer Research* **38**, no. 9 (2018): 5193–5200.
23. Y. Lu, W. Huang, H. Chen, et al., "MicroRNA-224, negatively regulated by c-jun, inhibits growth and epithelial-to-mesenchymal transition phenotype via targeting ADAM17 in oral squamous cell carcinoma," *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **23**, no. 8 (2019): 4913–4920.
24. M. Kurihara-Shimomura, T. Sasahira, H. Shimomura, C. Nakashima, and T. Kirita, "The oncogenic activity of miR-29b-1-5p induces the epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma," *Journal of Clinical Medicine* **8**, no. 2 (2019): 273.
25. D. Wei, W. Wang, B. Shen, et al., "MicroRNA-199a-5p suppresses migration and invasion in oral squamous cell carcinoma through inhibiting the EMT-related transcription factor SOX4," *International Journal of Molecular Medicine* **44**, no. 1 (2019): 185-195.
26. L. X. Yao, J. Liu, and L. Xu, "MiR-610 functions as a tumor suppressor in oral squamous cell carcinoma by directly targeting AGK," *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* **23**, no. 1 (2019): 187–197.
27. Y. Jin, Y. Li, X. Wang, and Y. Yang, "Dysregulation of miR-519d affects oral squamous cell carcinoma invasion and metastasis by targeting MMP3," *Journal of Cancer* **10**, no. 12 (2019): 2720–2734.
28. G. Arunkumar, A. K. D. M. Rao, M. Manikandan, et al., "Dysregulation of miR-200 family microRNAs and epithelial-mesenchymal transition markers in oral squamous cell carcinoma," *Oncology Letters* **15**, no. 1 (2017): 649-657.
29. Y. Hang, Z. Zhang, W. Huang, and J. Zeng, "MiR-4282 inhibits tumor progression through down-regulation of ZBTB2 by targeting LIN28B in oral squamous cell carcinoma," *Journal of Cellular Physiology* **235**, no. 11 (2020): 8035–8047.
30. W-J. Qin, W-P. Wang, X-B. Wang, X-T. Zhang, and J-D Du, "MiR-1290 targets CCNG2 to promote the metastasis of oral squamous cell carcinoma," *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* **23**, no. 23 (2019): 10332–10342.
31. H. Zhang, S. Jiang, L. Guo, and X. Li, "MicroRNA-1258, regulated by c-Myb, inhibits growth and epithelial-to-mesenchymal transition phenotype via targeting SP1 in oral

squamous cell carcinoma,” *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **23**, no. 4 (2019): 2813–2821.

32. Y. Kang, Y. Zhang, Y. Sun, Y. Wen, and F. Sun, “MicroRNA-300 suppresses metastasis of oral squamous cell carcinoma,” *Cancer Management and Research* **11** (2018): 5657–5666.

33. C-Y. Peng, Y-W. Liao, M-Y. Lu, C-H. Yu, C-C. Yu, and M-Y. Chou, “Downregulation of miR-1 enhances tumorigenicity and invasiveness in oral squamous cell carcinomas,” *Journal of the Formosan Medical Association* **116**, no. 10 (2017): 782–789.

34. S-Y. Hsiao, S-M. Weng, J-R Hsiao, et al., “MiR-455-5p suppresses PDZK1IP1 to promote the motility of oral squamous cell carcinoma and accelerate clinical cancer invasion by regulating partial epithelial-to-mesenchymal transition,” *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* **42**, no. 1 (2023): 40.

35. Y. Kang, Y. Zhang, and Y. Sun, “MicroRNA-198 suppresses tumour growth and metastasis in oral squamous cell carcinoma by targeting CDK4,” *International Journal of Oncology* **59**, no. 1 (2021): 39.

36. D-K. Liu, S. Yu, J-P. Li, W-W. Song, and J-H. Li, “MiR-150 suppressed cell viability, invasion and EMT via HMGA2 in oral squamous cell carcinoma,” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* **25**, no. 11 (2021): 3981–3989.

37. T. Kimura, K-I. Sakata, N. Ohga, et al., “Salivary miRNAs as a novel therapeutic marker in a patient with advanced oral squamous cell carcinoma: a case report,” *Oncology Letters* **29**, no. 1 (2025): 52.

38. M. Koopaie, P. Akhbari, M. Fatahzadeh, and S. Kollahdooz, “Identification of common salivary miRNA in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis,” *BMC Oral Health* **24**, no. 1 (2024): 1177.

39. L. Sanesi, G. Mori, G. Troiano, et al., “Salivary exosomal microRNA profile as biomonitoring tool for diagnosis and prognosis of patients with head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review,” *Archives of Oral Biology* **165** (2024): 106012.

40. Y. Sun, Y. Li, W. Zhou, and Z. Liu, “MicroRNA expression as a prognostic biomarker of tongue squamous cell carcinoma (TSCC): a systematic review and meta-analysis,” *BMC Oral Health* **24**, no. 1 (2024): 406.
41. H. Tang, F. Hu, X. Li, and H. Song. Analysis of influencing factors and prognosis of early postoperative recurrence, secondary tumor and metastasis of oral squamous cell carcinoma. *Cellular Molecular Biology (Noisy-le-grand)* **67**, no. 3 (2021): 118-124.
42. P. Jayanthi, B. Varun, and J. Selvaraj, “Epithelial–mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma: An insight into molecular mechanisms and clinical implications,” *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* **24**, no. 1 (2020): 189.
43. F. Wang, L-J. Ye, F-J. Wang, H-F. Liu, and X-L. Wang, “miR-146a promotes proliferation, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition in oral squamous carcinoma cells,” *Environmental Toxicology* **35**, no. 10 (2020): 1050–1057.

ANEXO A – CONFLITO DE INTERESSE

Os autores afirmam que não há conflito de interesse.

ANEXO B - FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

ANEXO C – NORMAS DO PERIÓDICO

Trabalho elaborado e formatado de acordo com as normas do periódico Journal of Oral Pathology & Medicine.



Free format submission

Journal of Oral Pathology & Medicine now offers Free Format submission for a simplified and streamlined submission process.

Before you submit, you will need:

- Your manuscript: this should be an editable file including text, figures, and tables, or separate files—whichever you prefer. All required sections should be contained in your manuscript, including abstract, introduction, methods, results, and conclusions. Figures and tables should have legends. Figures should be uploaded in the highest resolution possible. References may be submitted in any style or format, as long as it is consistent throughout the manuscript. Supporting information should be submitted in separate files. If the manuscript, figures or tables are difficult for you to read, they will also be difficult for the editors and reviewers, and the editorial office will send it back to you for revision. Your manuscript may also be sent back to you for revision if the quality of English language is poor. · An ORCID ID, freely available at <https://orcid.org>. (Why is this important? Your article, if accepted and published, will be attached to your ORCID profile. Institutions and funders are increasingly requiring authors to have ORCID IDs.
- The title page of the manuscript, including:
 - Your co-author details, including affiliation and email address. (Why is this important? We need to keep all co-authors informed of the outcome of the peer review process.)
 - Statements relating to our ethics and integrity policies, which may include any of the following (Why are these important? We need to uphold rigorous ethical standards for the research we consider for publication):
 - data availability statement

- funding statement
- conflict of interest disclosure
- ethics approval statement
- patient consent statement
- permission to reproduce material from other sources
- clinical trial registration

Data protection

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

Systematic Reviews

A systematic review is a comprehensive high-level summary of primary research on a specific research question that attempts to identify, select, synthesise and appraise all (high-quality) evidence relevant to that question. A meta-analysis uses statistical methods to quantitatively evaluate pooled data from single studies. Many pathological reviews are likely not to have sufficient data on clinical outcomes to warrant a meta-analysis.

While the content of a systematic review will be partly determined by the topic and evidence, as a minimum the review should:

- Clearly state the purpose of the review
- Determine inclusion and exclusion criteria to generate a PRISMA flowchart that includes identification of studies, screening, eligibility and inclusion data (See Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al, The PRISMA statement for

reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ 2009; 339: b2700)

- Determine the primary end point of the review ie. acceptance or rejection of the null hypothesis
- Clearly describe the search methodology [databases (preferably more than one), search terms]
- Describe the process of data extraction
- Undertake statistical assimilation if appropriate
- Evaluate the quality and/or risk of bias of the studies included preferably using a standard assessment tool (See Guyatt, GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336: 924-926
- Provide recommendations for future researches

Word limit: 3,000 words maximum, excluding abstract and references.

Abstract: 250 words maximum. Should not contain abbreviations. Please choose headings appropriate for the article.

References: Maximum of 50 references.

Figures/Tables: Total of no more than 6 figures and/or tables.

Main Text must comprise an introduction and a running text structured in a suitable way according to the subject treated. A final section with conclusions may be added.

Systematic reviews must be registered in the [PROSPERO](#) (International Prospective Register of Systematic Reviews) database and the registration number provided in the text.

Data Availability Statement will not be necessary.