

PAPEL PROGNÓSTICO DO ÍNDICE DE IMUNO-INFLAMAÇÃO SISTÊMICA PRÉ-TRATAMENTO NO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

PROGNOSTIC ROLE OF PRE-TREATMENT SYSTEMIC IMMUNOINFLAMMATION INDEX IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: AN INTEGRATIVE REVIEW

PAPEL PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE INMUNOINFLAMACIÓN SISTÉMICA PRETRATAMIENTO EN EL CARCINOMA ESCAMOCELULAR ORAL: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA

Larissa de Oliveira Silva

Deborah Moura Rebouças

Resumo: O Carcinoma de Células Escamosas Oral (CCEO) evidencia uma elevada taxa de incidência e mortalidade, se tornando um desafio para o diagnóstico precoce e a estratificação prognóstica. Nesse cenário, marcadores inflamatórios sistêmicos têm recebido notoriedade, principalmente o Índice de Imuno-Inflamação Sistêmica (SII), que fornece informações tanto do estado inflamatório quanto do estado imunológico do paciente. O objetivo desse estudo foi analisar o papel prognóstico do SII pré-tratamento no CCEO, através de uma revisão integrativa. A busca foi realizada nas bases PubMed, Embase, Web of Science, Scopus e Livivo, seguindo as etapas metodológicas propostas por Oermann e Knafl e utilizando o fluxograma PRISMA para seleção dos estudos. Do total de 177 artigos identificados, 12 estudos observacionais do tipo coorte atenderam aos critérios de elegibilidade. Os resultados mostraram que valores elevados de SII são associados frequentemente a pior sobrevida global e pior sobrevida livre de doença, com grande parte dos artigos apontando o SII como fator prognóstico independente. Todavia, notou-se heterogeneidade nos achados relacionados à sobrevida associada à doença e sobrevida livre de progressão. Conclui-se que o SII possui potencial clínico relevante como biomarcador prognóstico no CCEO, ainda que a variabilidade dos resultados evidencie a necessidade de novas pesquisas que consolidem pontos de corte e ampliem a confiabilidade das evidências disponíveis.

Palavras-chave: Biomarcadores; Carcinoma de células escamosas oral; Imuno-inflamação; Prognóstico; Inflamação sistêmica.

Abstract: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) exhibits a high incidence and mortality rate, making early diagnosis and prognostic stratification a challenge. In this context, systemic inflammatory markers have gained prominence, especially the Systemic Immunoinflammation Index (SII), which provides information on both the inflammatory and immunological status of the patient. The objective of this study was to analyze the prognostic role of pre-treatment SII in OSCC through an integrative review. The search was conducted in the PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, and Livivo databases, following the methodological steps proposed by Oermann and Knafl and using the PRISMA flowchart for study selection. Of the 177 articles identified, 12 observational cohort studies met the eligibility criteria. The results showed that high SII values are frequently associated with worse overall survival and worse disease-free survival,

with a large proportion of articles pointing to SII as an independent prognostic factor. However, heterogeneity was noted in the findings related to disease-associated survival and progression-free survival. It is concluded that IBS has relevant clinical potential as a prognostic biomarker in chronic osteoporosis (CCE), although the variability of results highlights the need for further research to consolidate cut-off points and increase the reliability of the available evidence.

Keywords: Biomarkers; Oral squamous cell carcinoma; Immune inflammation; Prognosis; Systemic inflammation.

Resumen: El carcinoma oral de células escamosas (COCE) presenta una alta incidencia y tasa de mortalidad, lo que dificulta el diagnóstico precoz y la estratificación pronóstica. En este contexto, los marcadores inflamatorios sistémicos han cobrado relevancia, especialmente el Índice de Inmunoinflamación Sistémica (IIS), que proporciona información sobre el estado inflamatorio e inmunológico del paciente. El objetivo de este estudio fue analizar el papel pronóstico del IIS pretratamiento en el COCE mediante una revisión integrativa. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Embase, Web of Science, Scopus y Livivo, siguiendo los pasos metodológicos propuestos por Oermann y Knafl y utilizando el diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. De los 177 artículos identificados, 12 estudios observacionales de cohorte cumplieron los criterios de elegibilidad. Los resultados mostraron que los valores altos de IIS se asocian frecuentemente con una peor supervivencia global y una peor supervivencia libre de enfermedad, con una gran proporción de artículos que señalan al IIS como un factor pronóstico independiente. Sin embargo, se observó heterogeneidad en los hallazgos relacionados con la supervivencia asociada a la enfermedad y la supervivencia libre de progresión. Se concluye que el SII tiene un potencial clínico relevante como biomarcador pronóstico en la osteoporosis crónica (ECC), aunque la variabilidad de los resultados resalta la necesidad de mayor investigación para consolidar los puntos de corte y aumentar la fiabilidad de la evidencia disponible.

Palabras clave: Biomarcadores; Carcinoma oral de células escamosas; Inflamación inmunológica; Pronóstico; Inflamación sistémica.

1 Introdução

O câncer é uma terminologia que se refere a um grupo composto por mais de 100 doenças que possuem como fator comum o crescimento descompensado de células que invadem e proliferam em estruturas como tecidos e órgãos. Os tipos de câncer se diferenciam de acordo com o grupo celular; carcinomas referem-se às neoplasias originadas nos tecidos epiteliais, e sarcomas estão ligados aos tecidos conjuntivos. A intensidade com que essas células se reproduzem está diretamente associada à capacidade de invasão de órgãos e tecidos e ao potencial de gerar metástases. É estimado que mais de 19 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes foram causadas por câncer no ano de 2020, segundo dados da *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN, 2020), enfatizando que a doença é uma das principais causas de morte em nível global, e colocando em foco um tema que é um problema de saúde pública, pois se deve ao envelhecimento populacional e ao contato recorrente com diversos fatores de risco ambiental e comportamental.

O carcinoma de células escamosas (CCEO) é um tumor proveniente do epitélio que origina o revestimento escamoso da mucosa oral. Entre os diversos tipos de neoplasias, o câncer oral possui posição de destaque devido à alta taxa de incidência e mortalidade causada pela capacidade de invasão local e potencial metastático. Estima-se que mais de 90% das neoplasias malignas que afetam a cavidade oral correspondam ao CCEO, caracterizado por seu comportamento agressivo e elevada recorrência (SUÁNEZ-SÁNCHEZ et al., 2020). Mesmo com diversos avanços nas abordagens

terapêuticas, a sobrevida dos pacientes com CCEO ainda é muito limitada, e a taxa média de sobrevida em cinco anos ainda é inferior a 50% (DOLENS et al., 2021).

Como consequência desse cenário, investigar biomarcadores que possam contribuir para a realização do diagnóstico nos primeiros estágios da doença e no monitoramento terapêutico e prognóstico dos pacientes torna-se essencial. O CCEO representa 2% de todos os tipos de câncer e é, entre os homens, a oitava neoplasia maligna mais comum em nível mundial (TREVISANI et al., 2023). Esses dados reforçam a necessidade de estratégias que auxiliem o diagnóstico precoce e a conduta correta no tratamento dos pacientes. A resposta inflamatória derivada das células representa um papel crítico na evolução e progressão do tumor, afetando de modo direto o comportamento biológico da lesão. Neutrófilos relacionados ao tumor são um exemplo, pois estimulam a angiogênese e liberam citocinas pró tumorais que contribuem para o crescimento de massa tumoral. Em associação, o desenvolvimento da doença propicia um desequilíbrio notório na hematopoiese, destacando a eficácia das alterações inflamatórias como métodos válidos na investigação de biomarcadores (CHO et al., 2022). Com isso, parâmetros simples e de fácil obtenção a partir de hemogramas passaram a ter visibilidade, pois elucidam alterações do microambiente tumoral e fornecem dados prognósticos de extremo valor.

Nas últimas décadas, os marcadores inflamatórios sistêmicos têm sido utilizados e pesquisados como pré-parâmetros clínicos no câncer oral, devido ao seu potencial de demonstrar a relação entre o sistema imune e o tumor. Razões advindas de células sanguíneas periféricas, tal qual a razão neutrófilo-linfócito (NLR), razão plaqueta-linfócito (PLR) e razão monócito-linfócito (MLR), adquiriram enfoque por serem acessíveis, de baixo custo e se relacionarem com casos clínicos mais agravantes (DIAO et al., 2018). Outros marcadores de maior abrangência, como o índice de inflamação sistêmica (SII) e o índice de resposta inflamatória sistêmica (SIRI), que são compostos por monócitos, linfócitos, plaquetas e neutrófilos, também possuem relação com outros tipos de câncer, como pulmão, tumores urológicos, mama e esôfago, devido seu valor prognóstico. A utilização desses biomarcadores em avaliações pré-operatória pode contribuir consideravelmente na classificação de risco. Fatores como o estágio avançado do tumor primário, a existência de metástases linfonodais e mudanças do microambiente tumoral continuam sendo aspectos prognósticos importantes. Além disso, aspectos clínicos do paciente —condição nutricional, idade, ausência ou presença de comorbidades— também influenciam o prognóstico (TREVISANI et al., 2023). Desse modo, o estudo dos marcadores inflamatórios sistêmicos representa uma abordagem propícia para auxiliar os métodos já utilizados, possibilitando um melhor entendimento da história natural da doença e na condução terapêutica mais eficaz.

O Índice de Imuno-Inflamação Sistêmica (SII) surgiu de um contexto em que a resposta inflamatória e imunológica ganha destaque como modulador do crescimento e da progressão tumoral devido a comprovações recentes que relatam que a inflamação descompensada e a deficiência imunológica estão relacionadas diretamente na origem, desenvolvimento, invasão e disseminação do câncer. O SII é um biomarcador que une dados hematológicos associados ao processo inflamatório e à condição imunológica do paciente. A fórmula do cálculo do SII consiste em $SII = (\text{plaquetas} \times \text{neutrófilos}) / \text{linfócitos}$, empregando o uso de contagens sanguíneas periféricas fáceis de se obter,

devido ao seu baixo custo e natureza não invasiva (DIAO et al., 2018). Ao conciliar três tipos celulares de extrema importância - plaquetas, neutrófilos e linfócitos -, o índice relata concomitantemente o grau de inflamação sistêmica e a capacidade imune, dois princípios relacionados diretamente à conduta tumoral. A literatura atual destaca o SII como um preditor prognóstico independente, com eficácia igual ou superior aos marcadores já estabelecidos como NLR e PLR, ressaltando uma maior e melhor previsão de sobrevida e remissão tumoral (HU et al., 2014).

Muitos estudos relatam que altos valores de SII estão fortemente relacionados a aspectos clínico-patológicos desfavoráveis e resultados piores em diferentes neoplasias. Entre os tipos de câncer que foram alvos de estudo do uso do SII, se destaca o carcinoma hepatocelular, em que valores elevados de SII foram associados a elevados níveis de células tumorais circulantes (CTCs) e relacionados a uma maior invasão celular, tumores maiores e com recorrência precoce (HU et al., 2014). Nos cânceres de mama, pâncreas, pulmão, gástrico, tumores ginecológicos (como ovário e colo do útero) também prevaleceu um elevado valor de SII associado com uma pior sobrevida global e maior risco de metástase linfonodal nesses subtipos tumorais (JI et al., 2020). Tais dados destacam a incrível relevância do SII como um dos biomarcadores inflamatórios sistêmicos de maior potencial de aplicação clínica na oncologia atual.

Diante da compreensão de que a disfunção imunológica e a inflamação descompensada afetam diretamente a resposta tumoral em seu desenvolvimento e progressão, o Índice de Imuno-Inflamação Sistêmica (SII) surgiu como um provável marcador prognóstico no carcinoma de células escamosas oral (CCEO). Apesar de alguns estudos demonstrarem que existe uma associação de elevados valores do SII com tumores maiores e uma pior sobrevida global (DIAO et al., 2018), outros trabalhos não relatam a mesma relevância dessa associação (RUIZ-RANZ et al., 2022), constatando resultados divergentes e reforçando que o uso clínico desse índice ainda é indefinido no âmbito do câncer oral.

Assim, levando em consideração o potencial do SII em relação às incertezas relatadas na literatura, torna-se essencial uma investigação aprofundada sobre esse marcador. Nesse intuito, o presente estudo tem como objetivo analisar o papel prognóstico do índice de imuno-inflamação sistêmica pré-tratamento no carcinoma de células escamosas oral, por meio de uma revisão integrativa.

2 Metodologia

A presente revisão integrativa seguiu as etapas sugeridas por *Oermann e Knafl* (2021), sendo que para o relato do processo de seleção dos estudos, utilizou-se o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page et al., 2021).

A pergunta que guiou a execução da revisão foi: existe associação entre o índice de imuno-inflamação sistêmica (SII) pré-tratamento e o prognóstico de pacientes com carcinoma de células escamosas oral? Para respondê-la, adotou-se os seguintes critérios de inclusão: estudos que avaliaram o SII antes do tratamento em pacientes com carcinoma de células escamosas oral, investigando seu papel prognóstico na sobrevida global, sobrevida associada à doença, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre da doença. Os estudos foram incluídos independentemente do tempo de publicação. Foram excluídos: revisão da literatura e estudos publicados em chinês.

As buscas foram executadas nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Embase*, *Web of Science*, *Scopus* e *Livivo*. Para o gerenciamento das referências e remoção de duplicados, utilizou-se o software *EndNote Web*. Vale destacar que as buscas foram realizadas de agosto a novembro de 2025.

As estratégias de busca foram construídas pela combinação das seguintes palavras-chaves: “*systemic immune-inflammation index*”, “*Mouth Neoplasms*” e “*Prognosis*”. Os termos foram combinados entre si com a utilização do operador booleano “AND” e “OR”. Por conseguinte, a estratégia padrão utilizada foi: (“SII” OR “*systemic immune-inflammation index*” OR “*immune-inflammation index*” OR “*systemic immune inflammation index*” OR “*neutrophil×platelets/lymphocyte*” OR “*systemic-immune-inflammation index*” OR “*platelet count×NLR*” OR “*systemic immune-inflammatory index*” OR “*platelet × neutrophil/lymphocyte*”) AND (“*Mouth Neoplasms*” OR “*Mouth Neoplasm*” OR “*Oral Neoplasm*” OR “*Oral Neoplasms*” OR “*Cancer of Mouth*” OR “*Mouth Cancers*” OR “*Oral Cancer*” OR “*Oral Cancers*” OR “*Mouth Cancer*” OR “*Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma*” OR “*Oral Squamous Cell Carcinoma*” OR “*Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma*” OR “*Oral Squamous Cell Carcinomas*” OR “*Cancer of the Mouth*” OR “*Squamous Cell Carcinoma of the Mouth*”) AND (“*Prognosis*” OR “*Prognostic Factor*” OR “*Prognoses*” OR “*Survival*” OR “*disease-free survival*” OR “*overall survival*” OR “*hazard ratio*” OR “*Prognostic Factors*” OR “*cancer-specific survival*” OR “*disease-specific survival*” OR “*recurrence-free survival*”). Essa estratégia de busca foi adaptada às especificidades de cada base de dados utilizada e os detalhes para cada base de dados podem ser consultados no apêndice A.

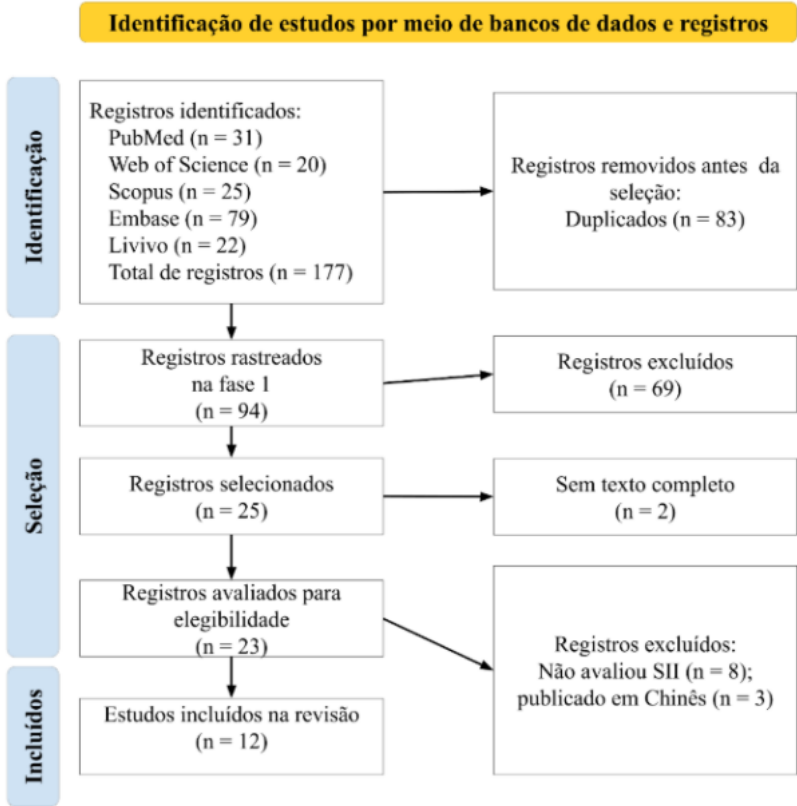
Inicialmente, os estudos foram selecionados por meio da leitura do título e dos resumos. Em seguida, os estudos foram avaliados por meio da leitura do texto completo. Ressalta-se que o processo de seleção dos estudos foi realizado utilizando software *Rayyan* (Ouzzani et al., 2016).

Os dados foram coletados em uma planilha eletrônica do *Google Sheets*. Ressalta-se que as seguintes informações foram coletadas: autores, ano, país, tipo de estudo, idade, sexo, local do tumor primário, amostra, gradação histológica, estágio clínico, ponto de corte do SII e os achados de prognóstico.

Os principais achados foram apresentados de forma integrada, por meio de ilustrações, tabela descritiva e síntese narrativa. Ressalta-se que algumas variáveis foram organizadas em frequências, sendo que tanto essas como os dados de *hazard ratio*

(HR) dos estudos foram organizados em gráficos. Para a elaboração das ilustrações, utilizou-se o *software* R (versão 4.5.1).

Figura 1 - Diagrama de fluxo da pesquisa bibliográfica



Fonte: Elaborado pelo próprio autor. (2025)

3 Resultados e discussão

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

As buscas nas bases de dados identificaram 177 estudos (Figura 1). Entre esses, 83 foram considerados duplicados, restando 94 artigos para a etapa inicial de triagem. Nessa fase, 25 registros foram selecionados, sendo que 2 deles eram apenas resumos de congresso. Dessa forma, 23 estudos com texto completo foram analisados quanto à elegibilidade, dos quais 12 atenderam aos critérios estabelecidos (Cheng et al., 2025; Cho et al., 2022; Diao et al., 2018; ErdiŞ; Yücel, 2020; Hung et al., 2021; Kubota et al., 2022; Li et al., 2024; Lu et al., 2020; Nie et al., 2021; Ruiz-Ranz et al., 2022; Trevisani et al., 2023; Zakaria et al., 2022). Entre os excluídos, 8 artigos não apresentavam diretamente os dados referente ao índice de imuno-inflamação sistêmica e 3 artigos foram publicados em chinês.

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Foram incluídos nesta revisão integrativa 12 estudos observacionais, sendo que todos apresentavam delineamento do tipo coorte. A maior parte desses estudos era

proveniente da China, sendo que a maioria era do continente asiático. Foram publicados entre 2018 e 2025, com um maior pico no ano de 2022. Vale destacar que a amostra variou de 58 a 993 pacientes, incluindo um total de 4118 (tabela 1).

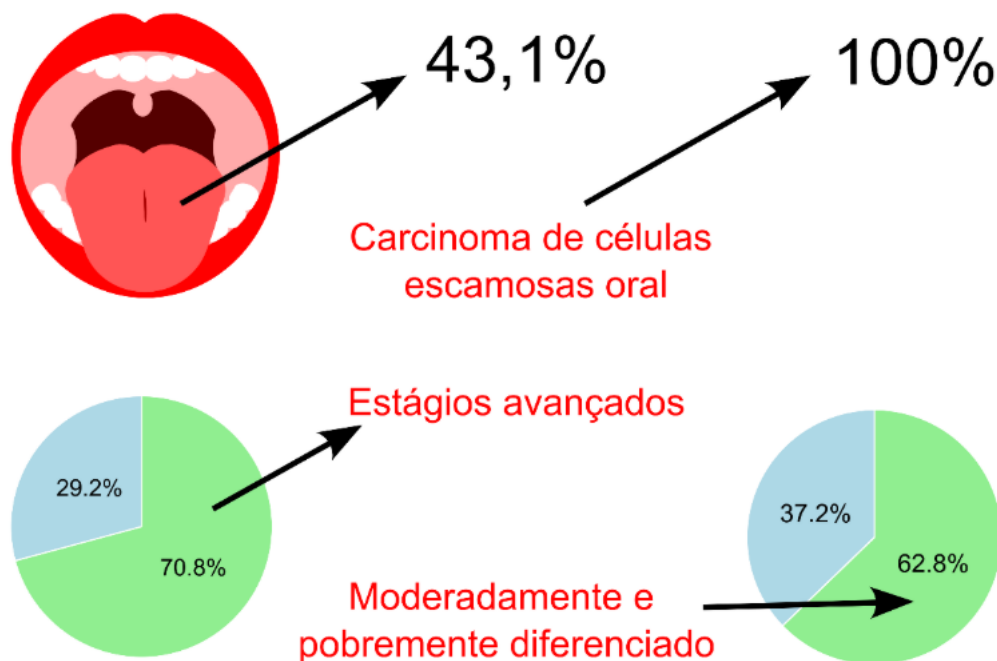
Em relação às características sociodemográficas e clínicas, todos os pacientes apresentavam carcinoma de células escamosas oral, e uma idade com tendência entre 55 e 66 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (70,11%), tendo a língua como principal sítio de acometimento (43,1%). As lesões eram principalmente moderadamente ou pobremente diferenciadas (62,8%), sendo que a maioria dos pacientes foram diagnosticados em estágios avançados (70,8%) (tabela 1 e figura 2).

Tabela 1 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos

Autor	País	Amostra	Idade
Cheng et al., 2025	China	624	≥60 (367); <60 (257)
Cho et al., 2022	Coreia	269	55,1±15,2
Diao et al., 2018	China	309	>60 (197); ≤60 (112)
Erdis; Yucel, 2020	Turquia	58	
Hung et al., 2021	Taiwan	993	<65 (893); ≥ 65 (100)
Kubota et al., 2022	Japão	183	mediana (66); amplitude (26-93)
Li et al., 2024	China	262	<60 (103); ≥ 60 (159)
Lu et al., 2020	China	120	mediana (55); amplitude (22-86)
Nie et al., 2021	China	201	
Ruiz-Ranz et al., 2022	Espanha	348	62,36 ± 13,19
Trevisani et al., 2023	Brasil	600	61,3 ± 11,7
Zakaria et al., 2022	Malásia	151	59,70 ± 13,87

Fonte: Elaborado pelo próprio autor. (2025)

Figura 2 – Caracterização clínica dos pacientes



Fonte: Elaborado pelo próprio autor. (2025)

É importante destacar que todos os estudos calcularam o SII da seguinte forma: (plaquetas x neutrófilos) / linfócitos. Contudo, utilizaram diferentes pontos de corte, variando de 416,1 a 1137 (figura 3).

3.3 SÍNTESE DOS ESTUDOS

Os estudos investigaram os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida associada à doença, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de doença. Todos os artigos resumiram os achados utilizando a medida de efeito *hazard ratio* (HR), tanto em análise univariada como também em análise multivariada.

No que diz respeito à sobrevida global, observou-se uma associação entre alto SII e pior sobrevida na análise univariada (figura 4, A), com valores de HR de 1,4 a 3,4. Ressalta-se que maioria dos estudos evidencia que esse parâmetro clínico também é um fator prognóstico independente para esse desfecho (figura 4, B), com HR variando de 0,9 a 5,76.

Em relação à sobrevida associada a doença, observou-se resultados discordantes entre os estudos tanto em análise univariada como na análise multivariada (figura 4, C e D). No caso do desfecho sobrevida livre de progressão, verifica-se resultados de apenas um estudo, sendo que o mesmo não mostrou existir associação entre alto SII e o desfecho em questão (figura 4, E).

No que diz respeito à sobrevida livre de doença, aponta-se que todos os estudos mostraram existir associação entre alto SII e pior prognóstico na análise univariada (figura 4, F), com valores de HR de 2,8 a 5,06. Além disso, todos os estudos evidenciam que esse parâmetro clínico é um fator prognóstico independente para esse desfecho (figura 4, G), com HR variando de 1,4 a 4,6.

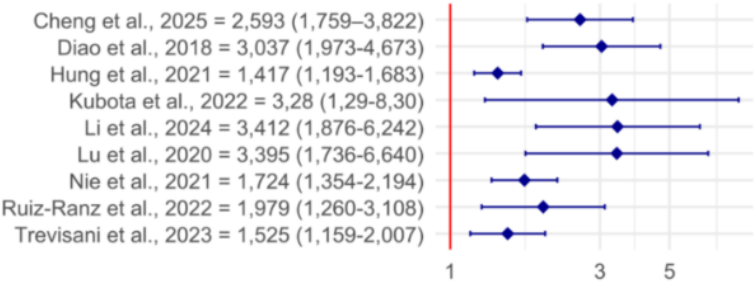
Figura 3 – Ponto de corte do índice de imuno-inflamação sistêmica

Índice de imuno-inflamação sistêmica

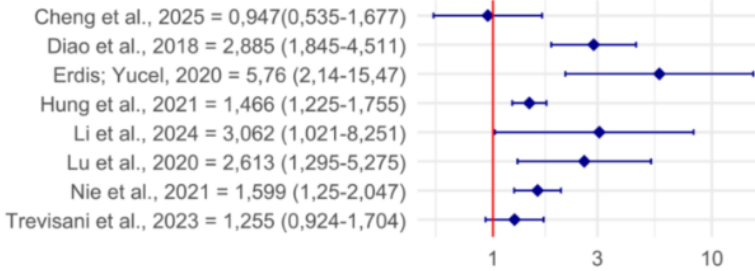


Figura 4 – Medidas de efeito apresentadas nos estudos incluídos. A) Sobrevida global por análise univariada. B) Sobrevida global por análise multivariada. C) Sobrevida associada à doença por análise univariada. D) Sobrevida associada à doença por análise multivariada. E) Sobrevida livre de doença por análise multivariada. F) Sobrevida livre de doença por análise univariada. G) Sobrevida livre de doença por análise multivariada.

A



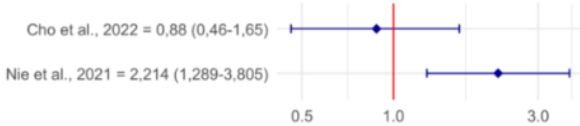
B



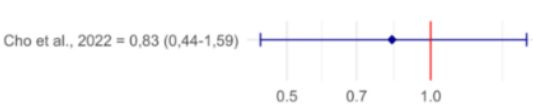
C



D



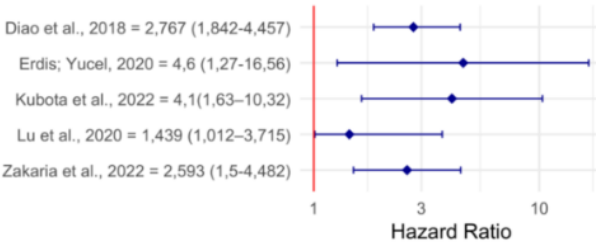
E



F



G

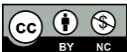


Fonte: Elaborado pelo próprio autor. (2025)

3.4 DISCUSSÃO

O quadro a seguir (quadro 1) apresenta uma síntese dos principais pontos dos estudos incluídos nesta revisão, organizado por ordem alfabética de acordo com o sobrenome dos autores. Essa organização facilita a observação comparativa dos achados, auxiliando na identificação de tendências, semelhanças e particularidades entre as pesquisas analisadas.

Quadro 1 – Artigos selecionados para compor a Revisão



Papel prognóstico do índice de imuno-inflamação sistêmica pré-tratamento no carcinoma de células escamosas oral: uma revisão integrativa

TÍTULO	AUTOR	ANO	OBJETIVO	RESULTADO
A comparação do valor prognóstico de diferentes indicadores relacionados à inflamação em pacientes com carcinoma de células escamosas orais	CHENG, AOMING <i>et al.</i>	2025	Avaliar a importância dos marcadores de inflamação no prognóstico de pacientes com carcinoma escamoso oral (CCEO) e sua aplicabilidade para orientação clínica.	Pacientes com alta tendência inflamatória tiveram pior sobrevida global e sobrevida livre de doença. O ALI e PNI foram identificados como fatores prognósticos independentes, especialmente em homens e em pacientes <60. ALI possui melhor capacidade preditiva a curto prazo (AUC=0,74).
Papel Prognóstico dos Marcadores Inflamatórios Sistêmicos em Pacientes Submetidos a Ressecção Cirúrgica para Carcinoma Escamoso Oral	CHO,UIJU <i>et al.</i>	2022	Analisar o valor prognóstico de marcadores inflamatórios sistêmicos (PLR, NLR, SII e SIRI) em pacientes acometidos com carcinoma espinocelular oral submetidos à ressecção cirúrgica.	PLR e SII elevados foram associados a pior sobrevida específica da doença e sobrevida livre de progressão. O PLR foi considerado um preditor independente de desfechos de sobrevivência (HR 2.36 para sobrevida específica da doença; HR 1.80 para sobrevida livre de progressão). A associação foi mais forte em

				pacientes do sexo masculino com estágio III/IV ou com metástase linfonodal. PLR foi considerado um biomarcador acessível para a estratificação de risco em casos de CCEO.
O índice de inflamação imunológica sistêmica pré-operatório prevê o prognóstico de pacientes com carcinoma de células escamosas orais após resseção curativa	DIAO PENGFEI <i>et al.</i>	2018	Investigar se o SII pré-operatório pode prever o prognóstico de pacientes com CCEO submetidos à resseção curativa.	Elevado SII pré-operatório se associa a pior sobrevida global e sobrevida livre da doença. Além disso, o SII serve como preditor independente e possui potencial para aplicação clínica na estratificação de pacientes e no planejamento do tratamento, principalmente devido seu baixo custo.
Significado prognóstico dos marcadores inflamatórios em pacientes com câncer da cavidade bucal	ERDIS; YUCEL	2020	Analisar a relação entre NLR (razão neutrófilo-linfócito), PLR (razão plaqueta-linfócito) e SII (índice de imune inflamação sistêmica) com a sobrevivência livre de doença e a sobrevivência geral em pacientes com câncer da cavidade oral que fazem radioterapia.	Valores elevados de SII foram associados a menor sobrevida geral e menor sobrevida livre de doença. O SII foi identificado como fator prognóstico independente.

Papel prognóstico do índice de imuno-inflamação sistêmica pré-tratamento no carcinoma de células escamosas oral: uma revisão integrativa

Significado prognóstico do índice de inflamação imunológica sistêmica pré-operatório em pacientes com carcinoma de células escamosas da cavidade oral tratados com cirurgia curativa e terapia adjuvante	HUNG SHENG-PING <i>et al.</i>	2021	Avaliar o papel prognóstico do índice de inflamação imunológica sistêmica (SII) pré-operatório em pacientes com carcinoma espinocelular da cavidade oral submetidos a cirurgia curativa e terapia adjuvante.	SII elevado esteve associado a pior sobrevida global e sobrevida livre de doença. SII identificado como fator prognóstico independente. Pacientes com valores altos de SS apresentaram maior risco de recorrência e mortalidade após cirurgia.
Utilidade do índice nutricional prognóstico e do índice de inflamação imunológica sistêmica no tratamento do câncer bucal	KUBOTA KOSEI <i>et al.</i>	2022	Analisar a utilidade do SII e do índice nutricional prognóstico (IPN) no tratamento de pacientes acometidos com câncer oral	Baixos valores de IPN e altos de SII estiveram associados a pior prognóstico em pacientes com câncer oral. Ambos os índices foram considerados como fatores independentes. O estudo sugere uso clínico dos marcadores para decisões terapêuticas.
Inflamação imunológica sistêmica e índice nutricional imunológico prognóstico em pacientes com	LI ZHENZHEN <i>et al.</i>	2024	Investigar a relação entre o índice de inflamação imunológica sistêmica (SII) e o índice nutricional imunológico prognóstico (IPN) na avaliação	Pacientes com metástase linfonodal avançada apresentaram sobrevida significativamente e pior. SII elevado foi relacionado a

carcinoma escamoso oral			prognóstica de pacientes com carcinoma espinocelular oral submetidos à cirurgia radical.	pior sobrevida global. IPN baixo também esteve relacionado a desfechos desfavoráveis. Ambos foram identificados como fatores independentes para prognóstico.
Nomograma baseado no índice de inflamação imunológica sistêmica para prever a sobrevivência de pacientes com câncer de língua que passaram por dissecação cervical	LU ZHIYUAN <i>et al.</i>	2020	Investigar o impacto prognóstico do SII pré-operatório e desenvolver um nomograma para prever a sobrevivência de pacientes com carcinoma escamoso da língua que realizaram cirurgia primária e dissecação cervical.	SII elevado (>569) esteve associado a maior tamanho tumoral, pior grau histológico, maior profundidade de invasão e maior densidade linfonodal. Pacientes com SII baixo tiveram melhor sobrevida global (80,8% vs 43,5%) e sobrevida livre de doença (72,7% vs 36,2%). O nomograma baseado no SII apresentou boa capacidade preditiva e por isso o SII foi considerado como fator prognóstico independente.
Nomogramas para prever o prognóstico em carcinoma escamoso oral localmente avançado após resseção curativa	NIE ZHILIANG <i>et al.</i>	2021	Desenvolver e validar nomogramas que sejam preditivos prognósticos de sobrevivência em pacientes com carcinoma de células escamosas	Foram analisados 269 pacientes (201 no grupo de treinamento e 68 no grupo de validação). Fatores prognósticos independentes:

Papel prognóstico do índice de imuno-inflamação sistêmica pré-tratamento no carcinoma de células escamosas oral: uma revisão integrativa

			orais (CCEO) localmente avançado após resseção curativa.	idade, índice Kaplan-Feinstein, número de linfonodos positivos, pT e SII. Novos nomogramas baseados em características clínicas foram desenvolvidos para prever sobrevivência geral e sobrevivência específica ao câncer. A validação revelou boa discriminação e calibração, indicando utilidade clínica na previsão individual do prognóstico.
Implicações prognósticas dos marcadores inflamatórios sistêmicos pré-operatórios no carcinoma escamoso oral e correlações com o microambiente e imunológico local do tumor	RUIZ-RANZ MARTA <i>et al.</i>	2022	Analisar o valor prognóstico de marcadores inflamatórios sistêmicos pré-operatórios (NLR, PLR, LMR, SII) em pacientes com carcinoma espinocelular oral e correlacionar com o infiltrado imunológico local.	NLR, SII, LMR elevados foram associados a pior sobrevida global. Apenas NLR foi considerado preditor independente em análise multivariada. NLR e SII correlacionaram-se negativamente com infiltração de linfócitos CD8+, CD4+ e CD20+ no estroma tumoral. LMR também se

				associou com infiltração de linfócitos e macrófagos no microambiente tumoral.
Valor prognóstico dos parâmetros hematológicos no carcinoma escamoso oral	TREVISANI LORANZO FERNANDES MOÇA <i>et al.</i>	2023	Analisar o impacto prognóstico de parâmetros hematológicos (RDW, NLR, PLR, SII) em pacientes com carcinoma espinocelular oral submetidos a tratamento curativo.	Estudo realizado com 600 pacientes; 48,8% morreram durante o acompanhamento. RDW>14,3%, NLR>3,38, PLR>167,3 e SII>416,1 foram associados a maior mortalidade. Apenas o RDW se mostrou um parâmetro confiável para avaliar prognóstico em CCEO, pois na análise multivariada foi confirmado como fator independente de pior sobrevida global.
Habilidades prognósticas de marcadores inflamatórios pré e pós-tratamento em carcinoma escamoso oral: modelagem passo a passo	ZACARIA SARAH SABRINA <i>et al.</i>	2022	Analisar a capacidade prognóstica de marcadores inflamatórios antes e depois do tratamento em pacientes com CCEO.	Pré-tratamento: LMR elevado e SII elevado foram associados a pior prognóstico. Pós-tratamento: PLC e PLR elevados indicaram maior risco de mortalidade e recorrência. LMR e SII pré-tratamento, além de PLC e PLR

Papel prognóstico do índice de imuno-inflamação sistêmica pré-tratamento no carcinoma de células escamosas oral: uma revisão integrativa

				pós-tratamento, são preditores independentes de pior sobrevida global e livre de doença.
--	--	--	--	--

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

O índice de Inflamação Imunológica Sistêmica (SII) foi o marcador mais investigado, sendo objeto de estudo em sete dos doze artigos incluídos. Diao *et al.* (2018) investigaram o uso do SII pré-operatório como preditor prognóstico de pacientes com CCEO que realizaram resseção curativa e observaram que altos valores deste índice associaram-se a uma pior sobrevida global e sobrevida livre de doença. Os autores concluíram que o SII possui potencial para aplicação clínica na estratificação de pacientes e no manejo do tratamento, pois serve como preditor independente. Seu baixo custo e facilidade de obtenção é de extrema relevância, pois retrata um exame laboratorial simples e amplamente disponível podendo ofertar dados prognósticos valiosos.

Hung *et al.* (2021) verificaram o papel prognóstico do SII pré-operatório em pacientes submetidos a cirurgia curativa juntamente com a terapia, alcançando resultados semelhantes. A análise apresentou baixa sobrevida global e sobrevida livre de doença associadas a altos valores de SII, afirmando o SII como fator prognóstico independente. Foi identificado que pacientes com elevados valores de SII apresentaram alto risco de recorrência e mortalidade pós cirurgia, reafirmando a importância deste marcador como preditor de desfechos desfavoráveis.

Lu *et al.* (2020) tiveram avanços no uso clínico do SII ao desenvolver um nomograma sobre este marcador, com o intuito de prever a sobrevivência de pacientes com carcinoma escamoso da língua submetidos à dissecação cervical. Foi estabelecido um ponto de corte específico de SII >569, que se relacionou com tumores mais agressivos, de maior tamanho, maior profundidade, pior grau histológico, e maior densidade linfonodal. As análises revelaram que pacientes com SII baixo apresentaram sobrevida global superior, de 80,8% versus 43,5% naqueles com SII elevado, também apresentaram melhor sobrevida livre de doença, de 72,7% versus 36,2%. O nomograma permitiu boa capacidade de previsão, reforçando a viabilidade do SII. Este estudo se diferencia dos demais pelo desenvolvimento de uma ferramenta clínica aplicável que pode auxiliar na conduta clínica.

Nie *et al.* (2021) Também utilizaram de nomogramas para analisar o papel prognóstico em CCEO localmente avançado após resseção curativa, sendo feita a análise com 269 pacientes, divididos em grupo de treinamento (201 pacientes) e grupo de validação (68 pacientes). Foi apontado o uso do SII como fator prognóstico independente, juntamente com índice de Kaplan-Feinstein, quantidade de linfonodos positivos, idade e pT. Os nomogramas mostraram boa discriminação e calibração na validação, acentuando o uso clínico na previsão individual do prognóstico. O SII em utilidade multifatorial considerando variáveis clínicas e patológicas tradicionais possui informações prognósticas complementares e independentes, incrementando os sistemas convencionais.

Kubota *et al.* (2022) Agregaram o SII e o Índice Nutricional Prognóstico (IPN) e analisaram no tratamento de pacientes com câncer oral, prognósticos piores estavam relacionados a altos valores de SII. Uma análise que junta marcadores inflamatórios e nutricionais é importante, pois reconhece a relevância independente do estado nutricional e da inflamação sistêmica para o prognóstico oncológico, e essa avaliação poder permitir uma estratificação de risco mais objetiva.

Li *et al.* (2024) Foram específicos e investigaram a relação do IPN e do SII em pacientes que passaram por cirurgias de grande risco, sendo possível identificar uma sobrevida pior em pacientes com metástase linfonodal avançada. Os pesquisadores afirmaram que o IPN baixo estava relacionado a desfechos desfavoráveis e que o SII elevado estava ligado a uma pior sobrevida global. Tanto o IPN quanto o SII foram considerados marcadores independentes, fazendo com que esses resultados concordem com as análises de Kubota *et al.*, fortalecendo uma consistência na literatura em relação a importância da integração destes fatores na avaliação prognóstica.

Ruiz-Ranz *et al.* (2022) Foram além em suas análises e estudaram o valor prognóstico do SII e sua correlação com o microambiente imunológico local do tumor. Foi relatado que o SII em altos níveis se relacionava de forma *negativa* com a infiltração de linfócitos CD8+, CD4+ e CD20+ no estroma tumoral, fornecendo informações de valor prognóstico. Com essa informação se conecta o SII com a resposta imunológica antitumoral local, supondo que altos valores de SII podem refletir ou auxiliar para um microambiente tumoral imunossupressor. Esta análise explicaria de forma parcial a relação entre SII elevado e desfechos desfavoráveis observados na literatura.

Cho *et al.* (2022) investigaram especificamente a Razão Plaquetas-Linfócitos (PLR), focando na análise do valor prognóstico de marcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes que passaram por ressecção cirúrgica para CCEO. A sobrevida livre de progressão e sobrevida específica da doença foi relacionada aos altos valores da PLR. A Razão Plaquetas-Linfócitos foi tida como preditora independente e seu uso foi mais útil na estratificação de risco em casos avançados. O SII também foi foco de estudo, seus valores elevados se associaram a pior sobrevida específica da doença e sobrevida livre de progressão, destacando e concordando com os dados analisados nos estudos discutidos anteriormente.

Zacaria *et al.* (2022) buscaram outra abordagem, analisando os marcadores inflamatórios no período pré e pós-tratamento, apurando informações sobre a dinâmica temporal dos biomarcadores. No período pré-tratamento foi identificado que a Razão Linfócitos-Monócitos (LMR) e SII elevados se associavam a um prognóstico pior. Enquanto no período pós-tratamento a Contagem de Plaquetas (PLC) e PLR em níveis elevados indicavam grande risco de mortalidade e recorrência. O estudo estabeleceu que os marcadores avaliados no pré e no pós-tratamento são preditores independentes de pior sobrevida global e livre de doença. Essa abordagem foi de grande relevância, pois alerta sobre como a persistência de alterações inflamatórias depois do tratamento pode retratar resposta tumoral inadequada ou presença de doença residual, indicando a necessidade de observação mais intensiva e terapias adicionais.

Erdi; Yucel (2020) Analisaram a associação entre marcadores inflamatórios sistêmicos (NLR, PLR e SII) em pacientes com câncer da cavidade oral que foram submetidos à radioterapia, corroborando com os dados encontrados na literatura recente. Os autores apontaram os elevados valores de SII se associando a uma menor sobrevida global e menor sobrevida livre de doença, enfatizando o uso do SII como

preditor de pior prognóstico. Apesar do NLR e PLR terem apresentado relevância prognóstica, somente o SII foi confirmado como fator independente para sobrevida global e sobrevida livre de doença, reafirmando seu potencial como marcador inflamatório capaz de adiantar desfechos desfavoráveis em pacientes com CCEO tratados com radioterapia.

Trevisani *et al.* (2023) investigaram parâmetros hematológicos de forma abrangente ao analisar o impacto prognóstico da Amplitude de Distribuição de Eritrócitos (RDW), NLR, PLR e SII em 600 pacientes com CCEO. Foi observado que $RDW > 14,3\%$, $NLR > 3,38$, $PLR > 167,3$ e $SII > 416,1$ estão associados a uma mortalidade maior em análise univariada. No entanto, na análise multivariada, somente o RDW foi confirmado como fator independente de pior sobrevida global. Esta pesquisa diverge dos dados encontrados em outros estudos incluídos nessa revisão, pois eles identificaram SII, PLR e NLR como fatores prognósticos independentes. A discordância pode ser atribuída ao grande número amostral do estudo de Trevisani *et al.*, adquirindo poder estatístico para detectar fatores independentes, ou devido a inclusão simultânea de diversos marcadores relacionados na análise multivariada, podendo gerar uma colinearidade e comprometer a significância individual de cada um dos marcadores.

Cheng *et al.* (2025) Fizeram uma comparação entre diferentes indicadores inflamatórios em pacientes com CCEO, dentre eles o Índice de Inflamação Avançada do Pulmão (ALI) e o Índice Nutricional Prognóstico (IPN). Pacientes com alta tendência inflamatória tiveram pior sobrevida global e sobrevida livre de doença. O ALI e o IPN foram considerados marcadores prognósticos independentes, com certa singularidade em homens e em pacientes abaixo de 60 anos. Foi observado que o ALI é de grande utilidade na identificação precoce de pacientes de elevado risco na fase perioperatório, auxiliando na tomada de decisões clínicas.

A análise geral dos estudos incluídos nesta revisão, demonstra uma notável associação entre marcadores inflamatórios sistêmicos elevados e piores desfechos clínicos em pacientes com CCEO. O destaque do SII como marcador se deu pela sua consistência no prognóstico, sendo reafirmado em diferentes estudos, com diferentes grupos amostrais e contextos clínicos. Além da consistência, o baixo custo e a facilidade de obtenção, fazem com que o SII seja um biomarcador promissor na prática clínica.

4 Considerações finais

A presente pesquisa proporcionou uma ampla compreensão sobre o papel prognóstico do índice de Imuno-Inflamação Sistêmica (SII) no carcinoma de células escamosas oral, demonstrando seu potencial como possível marcador auxiliar no processo de estratificação de risco. O estudo esclareceu que o SII reúne informações completas sobre o estado inflamatório e imunológico do paciente, características essenciais na progressão tumoral e de grande valor para a prática clínica oncológica.

Os resultados apurados através da revisão integrativa mostraram que grande parte dos estudos relata associação entre altos valores de SII e piores desfechos clínicos, principalmente referente à sobrevida global e à sobrevida livre de doença. Essas informações contribuem de modo direto para alcançar o objetivo, uma vez que reforçam

o potencial do SII como biomarcador prognóstico e expandem o conhecimento sobre sua aplicação na avaliação de pacientes com CCEO.

Mesmo que o objetivo tenha sido atendido de forma plena, a pesquisa identificou lacunas importantes, como a heterogeneidade nos pontos de corte utilizados, as diferenças nas metodologias que dificultam a padronização dos resultados e a limitação do número de estudos. Portanto, para as futuras investigações, sugere-se a aplicação de metodologias mais uniformes e a ampliação no número de participantes, consolidando a precisão e a aplicabilidade clínica do SII. Conclui-se que o marcador possui potencial evidente, porém sua acreditação depende de estudos extras que aperfeiçoem a consistência das evidências disponíveis.

Referências Bibliográficas

CHENG, Aoming *et al.* The comparison of the prognostic value of different inflammation-related indicators in patients with oral squamous cell carcinoma. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 16, p. 1652603, 2025.

CHO, Uiju *et al.* Prognostic Role of Systemic Inflammatory Markers in Patients Undergoing Surgical Resection for Oral Squamous Cell Carcinoma. **Biomedicines**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 1268, 2022.

DIAO, Pengfei *et al.* Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma after curative resection. **Journal of Translational Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 365, 2018.

DÓLENS, E. S. *et al.* The impact of histopathological features on the prognosis of oral squamous cell carcinoma: a comprehensive review and meta-analysis. **Frontiers in Oncology**, v. 11, art. 784924, 2021.

ERDİŞ, Eda; YÜCEL, Birsen. Prognostic Significance of Inflammatory Markers in Patients with Oral Cavity Tumors. **ENT Updates**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://entupdates.com/en/prognostic-significance-of-inflammatory-markers-in-patients-with-oral-cavity-cancers-1328>. Acesso em: 2 out. 2025.

HU, B. *et al.* Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. **Clinical Cancer Research**, v. 20, n. 23, p. 6212-6222, 2014.

HUNG, Sheng-Ping *et al.* Prognostic significance of the preoperative systemic immune-inflammation index in patients with oral cavity squamous cell carcinoma treated with curative surgery and adjuvant therapy. **Cancer Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 649-658, 2021.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **GLOBOCAN 2020 — World fact sheet**. Global Cancer Observatory – IARC, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2025.

Jl, Y. *et al.* Prognostic prediction of systemic immune-inflammation index for patients with gynecological and breast cancers: a meta-analysis. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 18, art. 197, 2020.

KUBOTA, Kosei *et al.* Utility of prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index in oral cancer treatment. **BMC Cancer**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 368, 2022.

LI, Zhenzhen *et al.* Systemic immune-inflammation and prognostic immune nutritional index in oral squamous cell carcinoma patients. **Biomarkers in Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 17–18, p. 759–770, 2024.

LU, Zhiyuan *et al.* Nomogram Based on Systemic Immune-Inflammation Index to Predict Survival of Tongue Cancer Patients Who Underwent Cervical Dissection. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 10, p. 341, 2020.

MASCITTI, M. *et al.* Addition of the tumour–stroma ratio to the 8th edition American Joint Committee on Cancer staging system improves survival prediction for patients with oral tongue squamous cell carcinoma. **Histopathology**, v. 77, n. 5, p. 810–822, 2020.

NIE, Zhiliang *et al.* Nomograms to predict the prognosis in locally advanced oral squamous cell carcinoma after curative resection. **BMC Cancer**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 372, 2021.

OERMANN, Marilyn H.; KNAFL, Kathleen A. Strategies for completing a successful integrative review. **Nurse Author & Editor**, [s. l.], v. 31, n. 3–4, p. 65–68, 2021.

OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 210, 2016.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [s. l.], p. n71, 2021.

QIU, Y.; ZHANG, Z.; CHEN, Y. Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in gastric cancer: a meta-analysis. **Frontiers in Oncology**, v. 11, art. 537140, 2021.

RUIZ-RANZ, Marta *et al.* Prognostic implications of preoperative systemic inflammatory markers in oral squamous cell carcinoma, and correlations with the local immune tumor microenvironment. **Frontiers in Immunology**, v. 13, art. 941351, 2022.

TREVISANI, Lorenzo Fernandes Moça *et al.* Prognostic Value of Hematological Parameters in Oral Squamous Cell Carcinoma. **Cancers**, v. 15, n. 21, p. 5245, 2023.

WANG, B.; HUANG, Y.; LIN, T. Prognostic impact of elevated pre-treatment systemic immune-inflammation index in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 99, art. e18571, 2020.

ZAKARIA, Sarah Sabrina *et al.* Prognostic Abilities of Pre- and Post-Treatment Inflammatory Markers in Oral Squamous Cell Carcinoma: Stepwise Modelling. **Medicina**, v. 58, n. 10, p. 1426, 2022.

ZHANG, Y. *et al.* Systemic immune-inflammation index is a promising noninvasive marker to predict survival of lung cancer: a meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 3, p. e13788, 2019.

Editorial

Editor-chefe:

Vicente de Paulo Augusto de Oliveira Júnior
Centro Universitário Fanor Wyden
vicente.augusto@wyden.edu.br

Editora responsável:

Ozângela de Arruda Silva
Centro Universitário Fanor Wyden
ozangela.arruda@wyden.edu.br

Autor(es):

Larissa de Oliveira Silva
Centro Universitário Fanor Wyden
larissaoliveiras1718@gmail.com

Contribuição: *Investigação, escrita e desenvolvimento do texto.*

Deborah Moura Rebouças
Centro Universitário Fanor Wyden
deborah.reboucas@professores.unifanor.edu.br
Contribuição: *Investigação, orientação, escrita e desenvolvimento do texto.*

Submetido em: 26.11.2025

Aprovado em: 27.12.2025

Publicado em: 27.12.2025

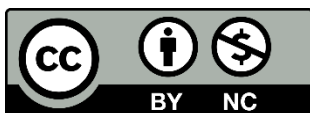
DOI: 10.5281/zenodo.18102319

Financiamento: N/A

Como citar este trabalho:

SILVA, Larissa de Oliveira; REBOUÇAS, Deborah Moura. PAPEL PROGNÓSTICO DO ÍNDICE DE IMUNO-INFLAMAÇÃO SISTÊMICA PRÉ-TRATAMENTO NO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **Duna: Revista Multidisciplinar de Inovação e Práticas de Ensino**, [S. l.], p. 480–502, 2025. DOI: 10.5281/zenodo.18102319. Disponível em: <https://wyden.periodicoscientificos.com.br/index.php/jornadacientifica/article/view/1185>. Acesso em: 30 dez. 2025. (ABNT)

Silva, L. de O., & Rebouças, D. M. (2025). PAPEL PROGNÓSTICO DO ÍNDICE DE IMUNO-INFLAMAÇÃO SISTÊMICA PRÉ-TRATAMENTO NO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. *Duna: Revista Multidisciplinar De Inovação E Práticas De Ensino*, 480–502. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18102319> (APA)



© 2025 Duna – Revista Multidisciplinar de Inovação e Práticas de Ensino. Centro Universitário Fanor Wyden – UniFanor Wyden. Este trabalho está licenciado sob uma licença *Creative Commons* Atribuição - Não comercial - Compartilhar 4.0 Internacional CC-BY NC 4.0 Internacional).

