



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA**

CRISTIAM VELOZO DA SILVA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE
CÂNCER DE CAVIDADE ORAL E FARINGE NA REGIÃO NORTE DO
BRASIL DE 2012 A 2015**

RIO BRANCO - ACRE

2020

CRISTIAM VELOZO DA SILVA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE
CÂNCER DE CAVIDADE ORAL E FARINGE NA REGIÃO NORTE DO
BRASIL DE 2012 A 2015**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Ilce Ferreira da Silva.

Assistente de Orientação: Me. Débora Melo de Aguiar.

RIO BRANCO - ACRE

2020

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

- S586c Silva, Cristiam Velozo da, 1991-
Caracterização clínico-epidemiológica dos casos de câncer de cavidade oral e faringe na região norte do Brasil de 2012 a 2015 / Cristiam Velozo da Silva; orientadora: Dr^a. Ilce Ferreirada Silva e coorientadora: Me. Débora Melo de Aguiar. – 2020.
123 f.: il.; 30 cm.
- Mestrado (Dissertação) – Universidade Federal do Acre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental, Rio Branco, 2020.
Inclui referências bibliográficas, apêndice e anexos.
1. Neoplasias bucais. 2. Neoplasias bucais. 3. *Epidemiologia*. I. Silva, Ilce Ferreira da (orientador). II. Aguiar, Débora Melo de (coorientador) III. Título.

CDD: 660

SILVA, C. V. Caracterização clínico-epidemiológica dos casos de câncer de cavidade oral e faringe na região Norte do Brasil de 2012 a 2015 [Dissertação]. Rio Branco: Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal Do Acre; 2020.

RESUMO

Introdução: O câncer de cavidade oral e faringe é atualmente um problema de saúde pública, apresentando elevadas taxas de incidência e mortalidade no mundo e no Brasil. Dessa maneira, estudar o perfil das populações acometidas por essa neoplasia se faz importante, não só por sugerir fatores relacionados, mas também para servir como subsídio no planejamento de estratégias em saúde pública no sentido de prevenir e tratar essa doença. **Objetivo:** Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos casos de câncer de cavidade oral e faringe atendidos nas unidades de referência dos estados da região Norte do Brasil de 2012 a 2015. **Material e Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo dos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe (C01-C14, exceto C07, C08 e C11) registrados nas bases de dados dos RHC da região Norte do Brasil no período de 2012 a 2015, a fim de identificar o perfil clínico e epidemiológico dessa população. Foram também analisados os intervalos entre primeira consulta e diagnóstico e entre diagnóstico e o tratamento. As variáveis contínuas foram avaliadas por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão), além dos testes não-paramétricos U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. As diferenças entre proporções nas variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste- χ^2 . Foi utilizado o software IBM SPSS Statistics® versão 20.0 em todas as análises estatísticas, considerando-se nível de significância de 5% para todos os testes. **Resultados:** Foram analisados 818 casos, nos quais observou-se maior frequência nos casos de cavidade oral (n=522) do que de faringe (n=296). A maior parte dos casos era do sexo masculino (73,1%), de cor parda (65,0%), com idade acima dos 60 anos (46,9%), vivendo sem companheiro (43,8%), com escolaridade até o nível fundamental (55,5%). Em relação ao consumo de álcool, a proporção de homens que bebia (43,3%) diferiu significativamente ($p < 0,001$) das mulheres com esse hábito (24,7%). O mesmo padrão significativo ($p < 0,001$) foi observado para tabagismo (42,6% de homens tabagistas e 33,3% de mulheres tabagistas). O carcinoma de células escamosas foi o tipo histológico mais frequente (83,1%) e o sítio anatômico mais comumente atingido foi a língua entre as mulheres (16,3%) e a orofaringe entre os homens (19,2%). A maior parte dos casos apresentou estadiamento IV ao diagnóstico (32,5%) e recebeu cirurgia associada à radioterapia e/ou quimioterapia como tratamento (43,5%). No que se refere aos intervalos de tempo, 69,6% dos casos que chegaram ao hospital sem diagnóstico e sem tratamento foram diagnosticados em até 30 dias após a primeira consulta e 67,8% desses casos recebeu o primeiro tratamento em até 60 dias. Já entre os pacientes que chegaram com diagnóstico e sem tratamento, apenas 37,2% foram tratados nesse intervalo de tempo. **Conclusão:** Observou-se que o perfil clínico e epidemiológico dos casos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte condizem com já o relatado na literatura internacional e nacional. A maioria dos casos analisados apresentou tempo para diagnóstico dentro do prazo recomendado de 30 dias. Porém, para o intervalo entre diagnóstico e início do tratamento, foi observado que os casos com diagnóstico e sem tratamento levam

mais do que 60 dias, enquanto os sem diagnóstico e sem tratamento são tratados, em sua maioria, dentro desse prazo. Possíveis explicações para isso são o tempo que o paciente leva para buscar o hospital do RHC após realizar o diagnóstico em outra instituição e também a necessidade de repetir os procedimentos diagnósticos no hospital do RHC, dependendo do tempo e confiabilidade do diagnóstico realizado externamente.

Palavras-chave: Neoplasias bucais; Neoplasias orofaríngeas; Epidemiologia.

SILVA, C. V. Clinical-epidemiological characterization of oral and pharyngeal cancer cases in the northern region of Brazil from 2012 to 2015 [Dissertation]. Rio Branco: Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Acre; 2020.

ABSTRACT

Introduction: Cancer of the oral cavity and pharynx is currently a public health problem, with high rates of incidence and mortality in the world and in Brazil. Thus, studying the profile of the populations affected by this neoplasia is important, not only because it suggests related factors, but also to serve as a subsidy in the planning of public health strategies in order to prevent and treat this disease. **Aim:** To characterize the clinical-epidemiological profile of cases of cancer of the oral cavity and pharynx seen in reference units in the states of the northern region of Brazil from 2012 to 2015. **Methods:** A descriptive study of analytical cases of cavity cancer was carried out oral and pharynx (C01-C14, except C07, C08 and C11) registered in the HRC databases in the North of Brazil in the period from 2012 to 2015, in order to identify the clinical and epidemiological profile of this population. The intervals between first consultation and diagnosis and between diagnosis and first consultation were also analyzed. Continuous variables were assessed using measures of central tendency (mean and median) and dispersion (standard deviation), in addition to the non-parametric U tests of Mann-Whitney and Kruskal-Wallis. Differences between proportions in categorical variables were assessed using the X^2 test. IBM SPSS Statistics® software version 20.0 was used in all statistical analyzes, considering a significance level of 5% for all tests. **Results:** 818 cases were analyzed, in which a higher frequency was observed in cases of oral cavity (n=522) than in pharynx (n=296). Most cases were male (73.1%), brown (65%), aged over 60 years (46.9%), living without a partner (43.8%), with schooling up to the fundamental level (55.5%). Regarding alcohol consumption, the proportion of men who drank (43.3%) differed significantly ($p < 0.001$) from women with this habit (24.7%). The same significant pattern ($p < 0.001$) was observed for smoking (42.6% of male smokers and 33.3% of female smokers). Squamous cell carcinoma was the most frequent histological type (83.1%) and the anatomical site most commonly affected was the tongue among women (16.3%) and the oropharynx among men (19.2%). Most of the cases presented stage IV at diagnosis (32.5%) and received surgery associated with radiotherapy and / or chemotherapy as treatment (43.5%). Regarding the time intervals, 69.6% of the cases that arrived at the hospital without diagnosis and without treatment were diagnosed within 30 days after the first consultation and 67.8% of these cases received the first treatment within 60 days. Among the patients who arrived with a diagnosis and without treatment, only 37.2% were treated in that time interval. **Conclusion:** It was observed that the clinical and epidemiological profile of cases of cancer of the oral cavity and pharynx in the Northern region are in line with what has been reported in international and national literature. Most of the analyzed cases had time for diagnosis within the recommended period of 30 days. However, for the interval between diagnosis and start of treatment, it was observed that cases with diagnosis and without treatment take more than 60 days, while those without diagnosis and without treatment are treated, mostly, within this period. Possible explanations for this are the time it takes the patient

to seek the RHC hospital after performing the diagnosis at another institution and also the need to repeat the diagnostic procedures at the RHC hospital, depending on the time and reliability of the diagnosis made externally.

Keywords: Oral neoplasms; Oropharyngeal neoplasms; Epidemiology.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Agentes carcinógenos para cavidade oral e faringe segundo os grupos de risco.....	34
Quadro 2 - Quadro-resumo dos protocolos de tratamento por estágio das neoplasias de cavidade oral, orofaringe e hipofaringe, segundo as principais diretrizes para o tratamento de câncer.....	38
Quadro 3 - Perfil de distribuição dos casos de câncer de boca e faringe de base hospitalar no mundo e no Brasil.....	50
Quadro 4 - Variáveis analisadas no presente estudo.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos casos analíticos de câncer de boca e faringe (C01-C14), segundo o CID-O-3 e estado informante, na região Norte do Brasil de 2012 a 2015.....	68
Tabela 2 -	Distribuição das características sociodemográficas e de estilo de vida dos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte do Brasil de 2012 a 2015.....	70
Tabela 3 -	Caracterização do diagnóstico dos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte de 2012 a 2015.....	72
Tabela 4 -	Distribuição das características clínicas e do tratamento dos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte de 2012 a 2015.....	74
Tabela 5 -	Distribuição dos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte do Brasil, segundo os anos de estudo (2012-2015).....	76
Tabela 6 -	Distribuição do intervalo de tempo (dias) entre 1ª consulta, o diagnóstico e o início do tratamento dos casos de câncer de cavidade oral e faringe que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento atendidos na região Norte do Brasil (2012-2015).....	78
Tabela 7 -	Distribuição do intervalo de tempo (dias) entre diagnóstico e início do tratamento dos casos de câncer de cavidade oral e faringe que chegaram com diagnóstico e sem tratamento atendidos na região Norte do Brasil (2012-2015).....	80
Tabela 8 -	Matriz do número absoluto de casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe (C01-C14, exceto C07, C08 e C11) na região Norte do Brasil de 2012 a 2015 segundo	

UF do RHC informante versus UF de residência e proporção de casos residentes na UF de atendimento.....	81
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Acre
AL	Alagoas
BA	Bahia
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CEC	Carcinoma espinocelular
CEO	Centro de Especialidades Odontológicas
Ciclina D1	Proteína codificada pelo gene CCND1
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CRG	Cirurgia
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSS	Determinantes Sociais de Saúde
EC	Esvaziamento cervical
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EUA	Estados Unidos da América
GHO	Global Health Observatory
GO	Goiás
HPV	Papilomavírus humano
HPV-DNA	DNA do HPV
HPV E6*I	Subtipo do Papilomavírus Humano
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IRHC	Integrador RHC
MG	Minas Gerais
NHS	National Health Service
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PAM	Posto de Atendimento Médico
PE	Pernambuco

p16	Tipo de proteína associada ao HPV
p16 ^{INK4a}	Tipo de proteína
p53	Um gene supressor de tumor
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PNSB	Política Nacional de Saúde Bucal
pRb	Retinoblastoma Protein
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
QT	Quimioterapia
RHC	Registros Hospitalares de Câncer
RNA _m	Ácido Ribonucleico Mensageiro
RS	Rio Grande do Sul
RxT	Radioterapia
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	Tumor, Node, Metastasis
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade
WHOSIS	World Health Organization Statistical Information System

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 Epidemiologia do câncer de cavidade oral e faringe	15
2.2 História natural do câncer de cavidade oral e faringe	22
2.2.1 Fatores de risco para o câncer de cavidade oral e faringe	27
2.3 Diagnóstico e tratamento das neoplasias de cavidade oral e faringe	34
2.4 Perfil de distribuição dos casos de câncer de cavidade oral e faringe de base hospitalar	41
3. JUSTIFICATIVA	57
4. OBJETIVOS	58
4.1 Geral	58
4.2 Específicos	58
5. MATERIAL E MÉTODOS	59
5.1 Tipo do estudo	59
5.2 População do estudo	59
5.3 Procedimentos para coleta de dados	59
5.3.1 Variáveis de estudo	59
5.4 Análise estatística	64
5.5 Aspectos éticos	66
6. RESULTADOS	67
7. DISCUSSÃO	82
8. CONCLUSÃO	99
REFERÊNCIAS	100
ANEXOS	1122
Anexo 1 – Códigos das neoplasias de lábio, cavidade oral e faringe segundo a 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 10 – Versão 2016) (OMS, 2016), em consonância com a CID-O-3 (OMS, 2000)	1122
Anexo 2 – Critérios avaliados no estadiamento TNM (UICC, 2017)	1122
Anexo 3 – Classificações T (Tumor primário) para neoplasias da orofaringe (UICC, 2017)	1133

Anexo 4 – Classificações N (Linfonodos regionais) para neoplasias da orofaringe (UICC, 2017)	1144
Anexo 5 - Classificações M (Metástase à distância) para neoplasias da orofaringe (UICC, 2017)	1155
Anexo 6 - Classificações T (Tumor primário) para neoplasias da hipofaringe (UICC, 2017)	1155
Anexo 7 – Classificações N (Linfonodos regionais) para neoplasias da hipofaringe (UICC, 2017)	1155
Anexo 8 - Classificações M (Metástase à distância) para neoplasias da hipofaringe (UICC, 2017)	1166
Anexo 9 - Classificações T (Tumor primário) para neoplasias da nasofaringe (UICC, 2017)	1166
Anexo 10 – Classificações N (Linfonodos regionais) para neoplasias da nasofaringe (UICC, 2017)	1166
Anexo 11 - Classificações M (Metástase à distância) para neoplasias da nasofaringe (UICC, 2017)	1177
Anexo 12 - Classificações T (Tumor primário) para neoplasias do lábio e cavidade oral (UICC, 2017)	1177
Anexo 13 – Classificações N (Linfonodos regionais) para neoplasias do lábio e cavidade oral (UICC, 2017)	11818
Anexo 14 - Classificações M (Metástase à distância) para neoplasias do lábio e cavidade oral (UICC, 2017)	11818
Anexo 15 – Estadiamento TNM segundo o sítio da neoplasia (UICC, 2017):	11919
Apêndice 1 – Caracterização dos casos de câncer de cavidade oral por estadiamento	1211
Apêndice 2 – Caracterização dos casos de câncer de faringe por estadiamento	1222

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias de cabeça e pescoço (lábio, cavidade oral, faringe, laringe, glândulas salivares e tireoide, entre outras localizações) (GANCI et al., 2012), atualmente, atingem por volta de 1 milhão e meio de pessoas por ano no mundo (FERLAY et al., 2018). Dentre as neoplasias de cabeça e pescoço, as classicamente chamadas neoplasias de cavidade oral e faringe (C00-C14) (CID-O-3, 2000) respondem por aproximadamente 48% de todos os casos. O câncer de boca e faringe é o nono mais incidente e o décimo em termos de mortalidade no mundo (FERLAY et al., 2018). No Brasil, esta neoplasia ocupa a quarta posição entre os sítios mais incidentes nos homens, com uma taxa de incidência ajustada de 12,19/100.000 em 2018; enquanto nas mulheres, a taxa foi de 3,58/100.000, correspondendo a 13ª posição entre as neoplasias mais incidentes (FERLAY et al., 2018). Na região Norte, os dados disponíveis para esta doença se referem aos sítios C00-C10, ocupando a sexta posição entre os homens, com uma taxa de incidência estimada de 3,59/100.000, e, entre as mulheres, é o 12º mais incidente (1,78/100.000) (INCA, 2017).

Aproximadamente 94% das neoplasias bucais são carcinomas de células escamosas; os 6% remanescentes constituem-se de adenocarcinomas das glândulas salivares menores e também por metástase ou indiferenciados. As regiões pósterolaterais da língua são os sítios mais acometidos dentro da boca (CAWSON; ODELL, 2013).

A literatura científica indica uma multifatorialidade na etiologia do câncer de boca e faringe, sendo o tabagismo, o consumo de álcool, a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), especialmente os subtipos 16, 18, 31 e 33, e a radiação solar ultravioleta (esse último para os casos de câncer labial) os fatores de risco mais conhecidos (NEVILLE et al., 2009; INCA, 2017). Dentre os fatores associados ao câncer de boca e faringe destacam-se o sexo masculino (numa proporção de 3:2 em relação ao sexo feminino), a idade >40 anos, tabagismo e consumo de álcool (CAWSON; ODELL, 2013).

O estudo do perfil das populações acometidas por lesões de câncer é de grande importância, não só por sugerir fatores relacionados, mas também para servir como subsídio no planejamento de estratégias em saúde pública no sentido de prevenir e tratar essa doença, cuja incidência aumenta ano a ano

(DOMINGOS; PASSALACQUA; OLIVEIRA, 2014). Outro ponto importante a ser estudado são os atrasos no diagnóstico e no início do tratamento, uma vez que fatores como diagnóstico precoce, agilidade no atendimento e disponibilidade de recursos e de profissionais são preponderantes na qualidade da assistência aos pacientes com câncer (SANTOS et al., 2010).

No Brasil, os estudos caracterizando o perfil de pacientes com câncer de boca e faringe são mais frequentemente realizados nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste (ALVARENGA et al., 2008; SILVA; LEÃO; SCARPEL, 2009; SANTOS et al., 2009; SANTOS et al., 2012; CASTRO; NARDI; DEDIVITIS, 2010; VOLKWEIS et al., 2014; MELO et al., 2010; SOUZA; SAKAE; GUEDES, 2008). Já na região Norte, são escassos os estudos que avaliaram especificamente essa neoplasia. Até o momento foram encontrados apenas três estudos, que embora não tenham avaliado especificamente casos de câncer de cavidade oral e faringe, abordaram essas neoplasias avaliando o conjunto das neoplasias de cabeça e pescoço ou neoplasias em geral (CARVALHO; KOIFMAN; KOIFMAN, 2010a; 2010b; NAKASHIMA et al., 2012).

Assim, tendo em vista a escassez de estudos realizados na região referentes às neoplasias de cavidade oral e faringe especificamente, o presente estudo procura caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de câncer de cavidade oral e faringe na região Norte entre 2012 e 2015, por meio dos dados dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) dos respectivos estados da região.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia do câncer de cavidade oral e faringe

A neoplasia de cavidade oral (C00-C08) acomete mais de 400 mil pessoas por ano no mundo e esse número passa dos 700 mil se incluirmos também as neoplasias de faringe (C09-C14), de modo que a taxa de incidência padronizada por idade chega a 8,1/100.000 pessoas em 2018 (FERLAY et al., 2018). Quando analisado por sexo, observa-se que as taxas de incidência de câncer da cavidade oral e faringe, no mundo, chegaram a 12,1/100.000 em homens e 4,3/100.000 em mulheres no ano de 2018 (FERLAY et al., 2018). Por outro lado, a taxa de mortalidade por esta neoplasia chegou a 6,1/100.000 para os homens e 2,1/100.000 para as mulheres no mesmo ano (FERLAY et al., 2018).

Na Europa, a taxa de incidência padronizada por idade em 2018 para o câncer de boca e faringe foi de 9,0/100.000 pessoas; enquanto a de mortalidade foi 3,8/100.000. Quando analisado por sexo, observou-se que as taxas de incidência e mortalidade masculinas foram respectivamente de 14,4/100.000 e de 6,56/100.000; enquanto entre as mulheres a taxa de incidência foi de 4,23/100.000 e de mortalidade de 1,29/100.000 (FERLAY et al., 2018).

Um estudo retrospectivo realizado no sudeste da Inglaterra, usando dados secundários anônimos do *Thames Cancer Registry London* (provenientes do *National Health Service – NHS*), investigou tendências de incidência das neoplasias de lábio, boca e base de língua entre os anos de 1987 e 2006. Dos 9.318 casos analisados, foram observadas médias das taxas de incidência para esse período de 13,8/1.000.000 para outras partes da língua (C02), 5,6/1.000.000 para assoalho da boca (C04), 5,6/1.000.000 para outras partes da boca não especificadas (C06), 3,9/1.000.000 para gengiva (C03), 3,6/1.000.000 para o palato (C05), 3,5/1.000.000 para base de língua (C01), 3,4/1.000.000 para outros locais mal definidos do lábio, cavidade oral e faringe (C14) e 2,3/1.000.000 para lábio (C00). Essas neoplasias foram mais comuns em homens, apresentando razão homem:mulher de 1,6:1. Nesse período houve um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,001$) das incidências para os sítios base de língua (de 1,44 para 5,44/1.000.000), outras partes da língua (de 10,75 para 18,96/1.000.000), gengiva (de 2,9 para 4/1.000.000) e palato (de 2,43 para 5,36/1.000.000) (OLALEYE et al., 2015).

Outro estudo realizado na Inglaterra investigou a incidência das neoplasias de cabeça e pescoço no período de 1985 a 2010 na cidade de Londres. O câncer de cavidade oral foi o segundo mais comum (21%), com razão homem:mulher de 2:1 e taxas de incidência padronizadas por idade crescentes para ambos os sexos. Os autores observaram um aumento das taxas padronizadas por idade de 40% nos homens e 87% nas mulheres. (TATARU et al., 2017).

Uma avaliação das taxas de mortalidade por câncer de boca e de faringe, dos anos entre 1975 a 2004, entre os países da Europa foi realizada utilizando os dados do Sistema de Informação Estatística da Organização Mundial da Saúde (WHOSIS – *World Health Organization Statistical Information System*), que atualmente está incorporado ao *Global Health Observatory* (GHO), porta de entrada da Organização Mundial da Saúde (OMS) para estatísticas relacionadas com a saúde para mais de 1000 indicadores. Os autores observaram que embora a mortalidade masculina na Europa tenha diminuído aproximadamente 8% nos últimos anos da análise (1990-1994/2000-2004), foram observadas elevadas taxas em alguns países da Europa central e do leste no período de 2000-2004 (Hungria, Eslováquia, Moldávia, Lituânia, Croácia, Romênia), com destaque para a Hungria com uma taxa de mortalidade de 21,1/100.000 entre os homens. Os autores atribuíram essas altas taxas não só à quantidade, mas também ao tipo de álcool consumido nessas regiões, onde grande parte do álcool é derivada de frutas e pode conter acetaldeído, que é um carcinógeno reconhecido (GARAVELLO et al., 2010).

Nos Estados Unidos da América (EUA) e Canadá, as taxas de incidência e mortalidade para ambos os sexos foram de 7,92 e 1,72/100.000 em 2018, respectivamente para os dois países em conjunto. Entre as mulheres, a taxa de incidência foi 4,32/100.000 e a de mortalidade foi 0,83/100.000; enquanto na população masculina, a taxa de incidência encontrada foi de 12,68/100.000 e a de mortalidade 2,73/100.000 (FERLAY et al., 2018). Embora os padrões de incidência desses países sejam semelhantes aos da Europa, observou-se que as taxas de mortalidade por câncer de boca e faringe são menores nesses países da América do Norte, o que pode sugerir que o acesso ao diagnóstico precoce (programas de prevenção) e tratamentos de qualidade seriam melhores na América do Norte do que na Europa.

Nos Estados Unidos da América, foi realizado um estudo avaliando os padrões de incidência do câncer de boca e faringe por sexo, com base no *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) de 1975 a 2008. Observou-se que as taxas entre os homens foram de 2 a 4 vezes maior que as taxas nas mulheres (BROWN et al., 2012). Esses achados são semelhantes ao padrão descrito anteriormente no texto para a Europa e para os EUA e Canadá em conjunto (FERLAY et al., 2018). Outro estudo americano com base nos dados do SEER dos anos 2000 a 2010, também observou taxas de incidências maiores para o sexo masculino em cada um dos subsítios anatômicos analisados. Assim, a taxa de incidência de câncer da cavidade oral e da orofaringe padronizada por idade para ambos os sexos para o período analisado foi de 8,4/100.000. Por outro lado, os autores observaram nesse período um aumento na incidência do câncer orofaríngeo (de aproximadamente 3,5/100.000 em 2000 para aproximadamente 4,5/100.000 em 2010) e uma diminuição da incidência do câncer de cavidade oral (de aproximadamente 4,5/100.000 em 2000 para aproximadamente 4/100.000 em 2010). Explicam que o aumento na incidência do câncer orofaríngeo teve maior expressão nos sítios tonsilas e base de língua; mencionam a forte associação do HPV com as neoplasias de orofaringe e que, embora o estudo não tenha avaliado essa variável, dentistas devem estar conscientes desse fator etiológico e do seu impacto nas tendências encontradas. Sobre a diminuição da incidência do câncer de cavidade oral, atribuem isso às campanhas anti-tabaco (o maior fator de risco) e anti-álcool (WEATHERSPOON et al., 2015).

Em contrapartida, uma comparação dos dados do SEER para as neoplasias de cavidade oral e de orofaringe feita no estado de Oklahoma (EUA), entre 1997 e 1999 e de 2010 a 2012, mostrou um aumento na incidência do câncer de orofaringe. Entretanto, os autores não observaram mudanças na tendência das taxas do câncer de cavidade oral (DENSON et al., 2016). Os autores sugeriram como possível explicação para o aumento do câncer orofaríngeo a crescente prevalência de infecção por HPV nesta população (HOWARD; CHUNG, 2012), ressaltando que os pacientes atuais com câncer de cabeça e pescoço tendem a ter um histórico de maior número de parceiros sexuais (CHATURVEDI, 2010), sobretudo parceiros sexuais orais (RYERSON; PETERS; COUGHLIN, 2008; DESCHLER et al., 2014).

Embora não tenham sido encontrados muitos estudos sobre o câncer de cavidade oral e de faringe no México, um estudo que investigou as taxas de mortalidade por essas neoplasias no México entre os anos 1979 e 2003 observou uma tendência estacionária na taxa de mortalidade ajustada por idade, variando de 1,13/100.000 em 1979 a 1,08/100.000 em 2003. Diferentemente dos estudos americanos, o câncer oral foi mais frequente do que os de glândulas salivares e de faringe, sendo a língua o sítio oral mais frequente (ANAYA-SAAVEDRA et al., 2008). A taxa de mortalidade ajustada por idade para o México fornecida para o ano de 2018 (IARC - *International Agency for Research on Cancer*) foi bem semelhante (0,97/100.000) àquela encontrada no referido estudo (FERLAY et al., 2018).

A análise do perfil das taxas de incidência e mortalidade do câncer de boca e faringe na América Latina e Caribe conjuntamente revelou que as taxas de incidência e mortalidade padronizadas por idade foram de 5,41/100.000 e 2,14/100.000, respectivamente, para o ano de 2018. A taxa de incidência para a população feminina foi de 2,99/100.000, e a de mortalidade foi de 0,94/100.000. Já entre os homens, a taxa de incidência foi de 8,08/100.000 e de mortalidade de 3,64/100.000 (FERLAY et al., 2018).

Entre os países da América Latina e Caribe, os cinco com as maiores taxas de incidência de câncer de boca e faringe para ambos os sexos em 2018 foram Cuba (12,73/100.000), República Dominicana (9,65/100.000), Barbados (7,57/100.000), Brasil (7,52/100.000) e Guadalupe (7,2/100.000). O Brasil configura ainda como o país com a terceira maior taxa de mortalidade para ambos os sexos (3,46/100.000) entre os países da América Latina e Caribe, ficando atrás apenas de Cuba (4,02/100.000) e República Dominicana (3,72/100.000) (FERLAY et al., 2018).

No Brasil, para o ano de 2018, a taxa de incidência chega a 12,19/100.000 e a de mortalidade 6,23/100.000 em homens; enquanto entre as mulheres as taxas de incidência e mortalidade foram, respectivamente, 3,58/100.000 e 1,17/100.000 (FERLAY et al., 2018). Esses achados sugerem que, no Brasil, os homens apresentam uma incidência de câncer de boca e faringe semelhantes às dos homens europeus (14,4/100.000) e da América do Norte (12,68/100.000). Todavia, embora apresentem taxa de mortalidade próxima a dos homens europeus (6,56/100.000), ela é quase 3 vezes maior do que a dos homens da

América do Norte (2,73/100.000), além de ser a segunda maior dentre os países da América Latina e Caribe, ficando atrás somente dos homens cubanos (6,86/100.000) (FERLAY et al., 2018).

Um estudo realizado no Brasil, segundo a macrorregião de residência (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste), com o objetivo de avaliar as taxas de mortalidade por câncer de boca e faringe entre 2002 e 2013, verificou que essa causa de morte correspondia a 3,9% das mortes por neoplasia no período analisado. A taxa de mortalidade observada para os homens foi de 6,74/100.000, enquanto para as mulheres foi de 1,45/100.000, representando uma razão de taxas de 4,6 vezes maior para homens quando comparados às mulheres. Na análise da tendência das taxas de câncer bucal e de faringe separadamente, os autores observaram estabilidade no sítio boca e diminuição na mortalidade por câncer de faringe. Os autores sugerem que a estagnação ou estabilidade da mortalidade verificada nos sítios anatomicamente mais posteriores, os quais são considerados de difícil acesso durante o exame físico, deve-se a melhores condições de oferta de serviços de saúde, bem como a técnicas cirúrgicas menos invasivas (PEREA et al., 2018).

Um estudo realizado no município de Juiz de Fora (MG) investigou a mortalidade por câncer de boca e faringe no período de 1980 a 2005, também usando dados do SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade). Foi observada uma tendência a estabilidade das taxas de mortalidade no período analisado, com discreto aumento para os homens, que apresentaram taxa de 6,96/100.000 em 1980 e de 8,74/100.000 em 2005, enquanto as mulheres tiveram taxa de 1,51/100.000 em 1980 e de 2,46/100.000 em 2005. Entretanto, os autores verificaram uma considerável variação percentual absoluta de +62,91% no período analisado para a mortalidade feminina por câncer de boca/faringe. Os autores explicam tais achados por meio de um possível aumento na incidência de câncer nesses sítios nas mulheres na cidade, sustentado pelo aumento do tabagismo entre as mulheres que foi alavancado por mudanças sócio-comportamentais desde as décadas de 1960 e 1970. Tais mudanças refletiram no aumento nas taxas de mortalidade por doenças ligadas ao tabagismo, como câncer pulmonar e doenças cardiovasculares (LEITE et al., 2010).

No estado de Santa Catarina, foram avaliadas as tendências das taxas de mortalidade padronizadas por idade do câncer oral e de faringe de 1980 a 2002 e também foi verificada uma tendência à estabilidade nesse período. Novamente, observou-se um risco de morrer mais alto nos homens do que nas mulheres (6,54 vezes) (ARMÊNIO & BIAZEVIC, 2006). Outro estudo, abrangendo somente o oeste e meio-oeste catarinense, avaliou a evolução da mortalidade por câncer bucal, de glândulas salivares e orofaringe, entre 1979 e 2002. Os autores verificaram tendências globais de estabilidade, sendo o sítio orofaringe responsável por mais de 60% dos óbitos e a razão homem:mulher para todos os sítios foi de 6:1 (POOTER et al., 2005).

Por outro lado, no município de São Paulo, um estudo analisou as tendências de mortalidade por câncer de boca e orofaringe entre 1980 e 2002, observando tendências crescentes a uma taxa anual de 0,72% no período investigado. Os homens apresentaram uma mortalidade global por câncer de boca e orofaringe em média 4,75 vezes maior do que as mulheres (BIAZEVIC et al., 2006).

Em Goiânia (GO) foi realizado um estudo visando avaliar tendências de incidência do câncer oral e de orofaringe de 1988 a 2003. As análises de tendência das incidências de câncer de cavidade oral, por regressão linear, foram estatisticamente significativas para os homens demonstrando tendência de aumento de pouco mais de 5/100.000 em 1988 para aproximadamente 10/100.000 em 2003. A análise, pelo método de regressão polinomial, das tendências de incidência das neoplasias de orofaringe foi significativa também somente para os homens, com taxas de aproximadamente 1,5/100.000 em 1988, com aumento para em torno de 4/100.000 em 1998, mantendo-se estável até 2003 (OLIVEIRA et al., 2007).

No Nordeste do Brasil, foram avaliados os aspectos epidemiológicos de mortalidade por câncer de boca no município de Olinda (PE), no período de 2008 a 2012. Tratou-se de um estudo de base populacional, seccional, usando informações do SIM. Os autores encontraram 87 óbitos por câncer de boca nesse período em Olinda, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 21,5/100.000. Do total de mortes, 74,71% ocorreu em homens, sendo a razão de mortes de 3:1 para os homens (AQUINO et al., 2015).

São escassos os estudos relativos à distribuição e ao perfil epidemiológico das neoplasias de boca e faringe na região Norte do Brasil. Apesar disso, foi encontrado um estudo com o objetivo de estimar a incidência de câncer em Rio Branco (AC), que abordou as neoplasias de lábio, boca e faringe. Os registros de novos casos diagnosticados de câncer entre junho/2007 e junho/2009 foram obtidos a partir de dois hospitais públicos, dois hospitais privados, de todos os registros laboratoriais de anatomia patológica (3 privados e 1 público) e da base de dados de Registros Hospitalares de Câncer na UNACON do Acre. Foram registrados nesse período em Rio Branco 718 novos casos de câncer, com uma taxa de incidência ajustada de 163,6/100.000 para homens e de 145,0/100.000 para mulheres. Para as neoplasias de lábio, cavidade oral e faringe, a taxa de incidência ajustada para os homens foi de 6,5/100.000 e para as mulheres foi de 1,6/100.000 (NAKASHIMA et al., 2012).

Um estudo caracterizando a demanda de atenção com cobertura hospitalar para neoplasias de cabeça e pescoço em 2008 e 2009 foi realizado na UNACON de Rio Branco (AC) por Carvalho, Koifman e Koifman (2010a). Os autores observaram uma elevada frequência de câncer oral e de orofaringe entre as mulheres (45,8%), que representou uma razão homem:mulher de 1,2:1, contrariando o padrão observado na literatura científica nacional e internacional, que mostrou razão menos desproporcional dessas neoplasias entre os sexos (entre 3,7:1 e 2,1:1). Os autores atribuíram esses achados ao fato de terem incluído na análise todos os casos atendidos e não apenas casos novos. Contudo, ao verificar as razões em casos novos e em casos em seguimento, separadamente, observou-se relação homem:mulher de 0,85:1 e 1,75:1, respectivamente. Assim, os autores sugeriram que esses dados fossem melhor explorados em estudos futuros. Apesar dos achados controversos para a relação de frequência homem/mulher, os achados relativos ao estadiamento e ao diagnóstico do referido estudo corroboram com o padrão de diagnóstico tardio relatado pela literatura (BERGAMASCO et al., 2008; WUNSCH-FILHO; CAMARGO, 2001), pois foi observado que mais de 90% dos pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe chegaram à primeira consulta em estágio avançado, sendo que para 75% desses casos já não havia mais indicação para o tratamento cirúrgico padrão, sendo necessárias a terapia com radioterapia e quimioterapia (CARVALHO; KOIFMAN; KOIFMAN, 2010a).

O terceiro estudo que abordou as neoplasias de boca e faringe, realizado no município de Rio Branco (AC), também foi realizado por Carvalho, Koifman e Koifman (2010b), com o objetivo de descrever a distribuição temporal da mortalidade por neoplasias de cabeça e pescoço selecionadas (cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe) entre 1980 e 2006. Os autores observaram grande variação nos valores do período analisado, tanto para o estado quanto para a capital, com taxas de 0,0 a 6,2/100.000 no estado do Acre e de 0,0 a 9,1/100.000 em Rio Branco. Verificou-se padrão semelhante entre as tendências das taxas de mortalidade tanto no estado quanto na capital, uma vez que ambos apresentaram tendência de declínio nos primeiros quinze anos analisados (variação de 4,95/100.000 em 1980 para 1,24/100.000 em 1994 no Acre; e de 9,06/100.000 em 1980 para 3,3/100.000 em 1994 em Rio Branco). Nos últimos quinze anos do estudo essas áreas apresentaram tendência de discreto aumento, cujas taxas de mortalidade variaram de 1,52/100.000 em 1995 para 2,14/100.000 em 2006 no Acre, e de 2,18/100.000 em 1995 para 2,19/100.000 em 2006 em Rio Branco. Esse estudo também estimou as taxas de incidência para neoplasias de cabeça e pescoço em Rio Branco para o período de junho de 2007 a julho de 2009. Entre os homens, excetuando-se nasofaringe, a maior taxa de incidência foi observada para o sítio faringe (5,3/100.000), enquanto a maior taxa entre as mulheres foi observada para o sítio tireoide (6,8/100.000). Para ambos os sexos, as maiores taxas de incidência foram observadas para tireoide (4,14/100.000), faringe (2,55/100.000), laringe (2,23/100.000), cavidade oral (1,59/100.000), orofaringe (1,43/100.000) e hipofaringe (1,11/100.000) (CARVALHO; KOIFMAN; KOIFMAN, 2010b).

2.2 História natural do câncer de cavidade oral e faringe

A carcinogênese da região bucal é um processo influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos, os quais causam instabilidade genômica através de alterações genéticas, culminando no desenvolvimento neoplásico. Essas alterações afetam vias celulares relacionadas à carcinogênese, como regulação do ciclo celular, reparo de ácido desoxirribonucleico (DNA), angiogênese, apoptose, mecanismos de adesão celular, ativação de oncogenes (Ciclina D1, EGFR) e inativação de genes supressores tumorais (p53, p16, PTEN). Estimando-se que 6 a 10 mutações genéticas sejam necessárias para a

malignização celular, o que demandaria anos de exposição aos carcinógenos, esse período de evolução de uma célula normal para uma célula neoplásica é caracterizado como estágio potencialmente maligno (FAN, 2004; WRIGHT, 1998).

Aproximadamente 94,0% das neoplasias bucais são carcinomas de células escamosas; enquanto os 6,0% remanescentes constituem-se de adenocarcinomas das glândulas salivares menores e também por metástase ou indiferenciados (CAWSON; ODELL, 2013). Histopatologicamente, o carcinoma de células escamosas é caracterizado por um epitélio displásico, no qual há o surgimento de ilhas ou cordões de células escamosas malignas. Tal displasia epitelial pode ser leve (limitada às camadas basal e parabasal), moderada (que envolve também a porção média da camada espinhosa) ou severa (envolvendo um nível acima da porção média da camada espinhosa). Quando há alterações displásicas em toda a espessura do epitélio, usa-se a expressão carcinoma *in situ*, que, embora seja uma lesão que apresente células displásicas por toda a espessura do epitélio, tem como característica fundamental a restrição ao epitélio escamoso, sem invasão ao tecido conjuntivo adjacente. Isso leva à divergência entre especialistas quanto ao conceito desta lesão – se é uma lesão pré-cancerígena ou uma real neoplasia descoberta antes da invasão do conjuntivo (NEVILLE; DAMM; ALLEN, 2009).

Além da displasia celular, a metástase é outra característica importante do carcinoma de células escamosas, que, se não tratado, pode se disseminar através do sistema linfático. A invasão do tecido conjuntivo subjacente ocorre por projeções irregulares e ramificadas das células malignas atravessando a membrana basal; ilhas dessas células, independentes do epitélio lesional, são observadas em meio ao tecido conjuntivo e podem ainda infiltrar tecido adiposo, músculo, nervos e osso subjacentes, destruindo tais tecidos. A velocidade da metástase varia de acordo com a diferenciação celular, sendo mais rápida em neoplasias com células pouco diferenciadas. Áreas de resposta inflamatória (presença de linfócitos e plasmócitos) e de necrose são frequentemente observadas, além de áreas focais de ceratinização (pérolas de ceratina) (CAWSON; ODELL, 2013).

As principais lesões bucais consideradas pré-malignas são a leucoplasia, a eritroplasia e a queilose actínica. A leucoplasia é a mais comum, sendo definida

como qualquer placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como uma doença específica. Seu diagnóstico é feito por meio da exclusão de critérios que a caracterizariam como uma doença que se apresenta como placas brancas. A cor esbranquiçada observada clinicamente se deve ao espessamento da camada córnea de ceratina do epitélio, que, quando umedecida pela saliva, toma tal coloração; ou ao espessamento da camada espinhosa, mascarando a vermelhidão do tecido conjuntivo subjacente altamente vascularizado. Mesmo sem alteração clinicamente visível, pode haver displasia celular nesse tipo de lesão, até com invasão do conjuntivo. Áreas de coloração avermelhada (eritroplasias) podem estar presentes em meio a leucoplasia e são causadas por células atróficas que perderam a capacidade de produção de ceratina – essa condição recebe o nome de eritroleucoplasia, que frequentemente apresenta displasia avançada e, desta maneira, é importante que a realização da biópsia seja feita incluindo-se tais sítios lesionais com maior potencial displásico (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; van der WAAL, 2007).

A eritroplasia, semelhantemente à leucoplasia, é definida como uma lesão que não pode ser classificada clínica ou patologicamente como qualquer condição específica. Caracteriza-se por uma mácula ou placa eritematosa nitidamente definida, com textura aveludada, podendo estar associada a uma leucoplasia (eritroleucoplasia). O epitélio eritroplásico apresenta ausência de produção de ceratina (o que permite o aparecimento da microvasculatura do tecido conjuntivo inflamado subjacente, conferindo a cor vermelha à lesão) e pode ser atrófico ou hiperplásico. É menos comum do que a leucoplasia, entretanto, possui maior risco de transformação maligna, apresentando geralmente displasia epitelial significativa, carcinoma *in situ* ou carcinoma de células escamosas invasivo (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; van der WAAL, 2007).

A queilose actínica é uma lesão pré-maligna que acomete o vermelhão do lábio (geralmente inferior) e se deve à exposição crônica aos raios solares ultravioletas. É uma lesão de desenvolvimento lento, que começa pela atrofia da borda do vermelhão do lábio, podendo ser observado um esmaecimento dos limites entre o vermelhão e a pele ao redor do lábio. Embora atrófico, o epitélio apresenta uma marcante produção de ceratina formando áreas ásperas cobertas com escamas brancas na porção seca do lábio e que podem ser confundidas

com lesões leucoplásicas quando próximas à porção úmida do lábio. Ulcerações crônicas focais desenvolvem-se e podem durar meses, sugerindo malignidade à lesão. A displasia epitelial pode ter graus variados e, sob esse epitélio displásico, o tecido conjuntivo subjacente frequentemente apresenta um infiltrado inflamatório crônico. Outra característica histológica do tecido conjuntivo na queilose actínica é a elastose solar, que são alterações das fibras colágenas e elásticas causadas pela luz ultravioleta (MARCUCCI et al., 2014).

Quando não são tratadas, as lesões precursoras podem evoluir invadindo os tecidos subjacentes (CAWSON; ODELL, 2013). À medida que invade as camadas teciduais subsequentes, as lesões neoplásicas podem ser classificadas segundo o sítio, o tecido neoplásico, o tamanho, a presença de invasão linfonodal e a presença de metástase. Assim, as neoplasias malignas do lábio, cavidade oral e faringe estão classificadas com os códigos de C00 a C14, segundo a 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 10 – Versão 2016) (OMS, 2016) (Anexo 1). Além da classificação por sítio oferecida pela CID-10, há a Classificação Clínica TNM (*Tumor, Node, Metastasis* – Tumor, Linfonodos, Metástase), que classifica as neoplasias em estádios 0, I, II, III e IV, usando como critérios a extensão tumoral (T), a ausência ou presença e extensão de metástase para os linfonodos regionais (N) e a presença ou ausência de metástase à distância (M). Essa classificação tem como finalidade auxiliar o plano de tratamento e a avaliar os resultados deste, indicar prognóstico, facilitar a troca de informações entre instituições e profissionais, bem como contribuir para a pesquisa contínua a respeito do câncer (UICC, 2017) (Anexo 2).

Atualmente, a classificação TNM está em sua 8ª edição, que passou a vigorar em 2017, trazendo mudanças importantes em relação à edição anterior para as classificações das neoplasias de orofaringe (foi adicionada nova classificação para neoplasias com superexpressão imuno-histoquímica p16 positiva) e nasofaringe (alterações na classificação T - Tumor e N - Linfonodos) (UICC, 2018).

Para as **neoplasias de faringe**, os critérios para classificação TNM apresentam algumas variações entre a orofaringe, hipofaringe e nasofaringe. Dentro da classificação da **orofaringe**, há diferenças nos critérios de avaliação T (Tumor primário), de acordo com a expressão tecidual da proteína p16, que

confirma lesões induzidas por papilomavírus humano (HPV): para as neoplasias da orofaringe p16 negativo ou sem imuno-histoquímica p16, a classificação T vai de T0 (nenhuma evidência de tumor primário) a T4b (invasão de qualquer um dos seguintes: músculo pterigóideo lateral, lâminas pterigóides, nasofaringe lateral, base do crânio; ou encapsula a artéria carótida). Nas neoplasias da orofaringe com superexpressão imuno-histoquímica p16 positiva, a classificação T também se inicia em T0 (nenhuma evidência de tumor primário), mas vai até T4 (invasão de qualquer um dos seguintes: laringe, músculos profundos/extrínsecos da língua, pterigóideo medial, palato duro, mandíbula, músculo pterigóideo lateral, lâminas pterigóides, nasofaringe lateral, base do crânio; ou encapsula a artéria carótida) (Anexo 3).

Na classificação N (Linfonodos regionais) das neoplasias da orofaringe, os critérios são também baseados na expressão da proteína p16. Para as neoplasias de orofaringe com expressão p16 negativa, a avaliação N vai de NX (os linfonodos regionais não podem ser avaliados) a N3b (metástase em um único ou múltiplos linfonodos com extensão clínica extranodal); para os casos com expressão p16 positiva, a avaliação N vai até N3 (metástase em um ou mais linfonodos maior que 6 cm de dimensão) (Anexo 4).

Para a classificação M (Metástase à distância) das neoplasias de orofaringe, há dois critérios: M0 (sem metástase à distância) e M1 (com metástase à distância) (Anexo 5).

Para as **neoplasias de hipofaringe**, as classificações T (Tumor primário) vão de T0 (nenhuma evidência de tumor primário) até T4b (o tumor invade a fáscia pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade as estruturas do mediastino) (Anexo 6). A classificação N (Linfonodos regionais) vai de N0 (sem metástase linfonodal regional) a N3b (metástase em um único ou múltiplos linfonodos com extensão clínica extranodal) (Anexo 7). Para a classificação M (Metástase à distância) das neoplasias de hipofaringe, há também apenas dois critérios: M0 (sem metástase à distância) e M1 (com metástase à distância) (Anexo 8).

Com relação às **neoplasias da nasofaringe**, os critérios de avaliação T (Tumor primário) variam de T0 (nenhuma evidência de tumor primário) a T4 (tumor com extensão intracraniana e/ou envolvimento de nervos cranianos, hipofaringe, órbita, glândula parótida e/ou infiltração além da superfície lateral do

músculo pterigóideo lateral) (Anexo 9). Para a avaliação N (Linfonodos regionais), os critérios vão de N0 (sem metástase linfonodal regional) a N3 (metástase em linfonodo (s) cervical (is) maior que 6 cm de dimensão e/ou extensão abaixo da borda caudal da cartilagem cricóide) (Anexo 10). Na classificação M (Metástase à distância), os critérios são M0 (sem metástase à distância) e M1 (com metástase à distância) (Anexo 11).

Para as neoplasias de **lábio e cavidade oral**, os critérios de avaliação T (Tumor primário) variam de T0 (nenhuma evidência de tumor primário) a T4b (o tumor invade o espaço mastigador, as lâminas pterigóides ou a base do crânio ou envolve a artéria carótida interna) (Anexo 12). Na avaliação N (Linfonodos regionais), os critérios vão de N0 (sem metástase linfonodal regional) a N3b (metástase em um único ou múltiplos linfonodos com extensão clínica extranodal) (Anexo 13). Para a avaliação M (Metástase à distância), há os critérios M0 (sem metástase à distância) e M1 (metástase à distância) (Anexo 14).

Assim, a partir desses critérios, são estabelecidos os grupamentos por estádios 0, I, II, III e IV das neoplasias de lábio e cavidade oral, orofaringe p16 negativo e p16 positivo, hipofaringe e nasofaringe (Anexo 15).

2.2.1 Fatores de risco para o câncer de cavidade oral e faringe

Os fatores de risco associados às neoplasias de boca e faringe são definidos pela IARC, que classifica os agentes carcinógenos desde a década de 1970, estabelecendo grupos de agentes, segundo o nível de evidência para cada tipo de neoplasia (IARC, 2019a), seguindo os seguintes critérios:

- Grupo 1: carcinogênicos para humanos;
- Grupo 2A: provavelmente carcinogênico para humanos;
- Grupo 2B: possivelmente carcinogênico para humanos;
- Grupo 3: não classificável quanto à sua carcinogenicidade para os seres humanos.

Para que o agente seja classificado em um desses grupos, a evidência relevante para carcinogenicidade de estudos em humanos é categorizada em: suficiente, limitada, inadequada e sugerindo ausência de carcinogenicidade (IARC, 2019b). Segundo esses critérios, a IARC lista cada sítio neoplásico e os agentes carcinogênicos com evidências suficiente e limitada para cada um (IARC, 2018).

Sobre as neoplasias de cavidade oral, os agentes carcinogênicos com evidência suficiente para humanos são: bebidas alcoólicas, *betel quid* com tabaco, *betel quid* sem tabaco, HPV tipo 16, tabagismo e tabaco mascado. As neoplasias de faringe têm como agentes carcinogênicos com evidência suficiente para humanos: bebidas alcoólicas, *betel quid* com tabaco, HPV tipo 16 e tabagismo (IARC, 2018).

O álcool tem sido considerado um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento do câncer oral, e seus efeitos carcinogênicos são atribuídos ao seu potencial de levar a mucosa a uma condição de maior penetrabilidade, ao potencial de mudanças morfológicas na mucosa, aos danos celulares causados pelo acetaldeído (seu primeiro metabólito, que é considerado uma substância carcinogênica e mutagênica), ao potencial de elevar a genotoxicidade de outros agentes carcinogênicos (tabaco e álcool são considerados fatores de risco sinérgicos na carcinogênese oral) e à diminuição no fluxo salivar, que pode tornar a mucosa oral exposta a maiores concentrações de carcinogênicos locais (REIDY; McHUGH; STASSEN, 2011).

Goldstein et al. (2010) avaliaram evidência carcinogênica em humanos relacionada ao câncer oral e de faringe por meio de estudos de coorte e caso-controle publicados entre 1988 e 2009. Foi encontrada uma forte relação dose-resposta no consumo de álcool na maioria dos estudos revisados, não havendo, porém, associação aparente quanto ao tempo de exposição. Todavia, a abstenção de álcool por 10 a 15 anos está associada à diminuição do risco, comparando-se com usuários de álcool. Vários dos estudos, analisando exposição conjunta ao álcool e ao fumo de tabaco, demonstraram elevado efeito sinérgico desses fatores. Cinco dos 12 estudos de coorte selecionados nessa revisão tratavam especificamente da relação entre álcool e câncer oral e de faringe, e todos os cinco apresentaram aumento no risco com o consumo de álcool, não havendo influência se o fumo foi controlado ou não.

Uma metanálise avaliando estudos de caso-controle e de coorte publicados até setembro de 2009, a respeito do consumo de álcool e de cânceres oral e de faringe, realizou uma análise de risco considerando a dose e os subsítios. Compararam os bebedores ocasionais ou não bebedores aos bebedores leves e encontraram riscos relativos de 1,17 para o câncer oral e de 1,23 para o câncer faríngeo. Quando compararam aos bebedores pesados, os

riscos relativos foram de 4,64 para câncer oral e de 6,62 para câncer de faringe (TURATI et al., 2010).

Por outro lado, Gupta et al. (2017), realizaram um estudo de caso-controle de base hospitalar na Índia, verificando associações entre risco de câncer de cavidade oral e hábitos de higiene oral, dieta, tabagismo e consumo de álcool. Os casos constituíam-se de neoplasias do trato aerodigestivo superior diagnosticadas entre 2014 e 2015 em Pune, Maharashtra, Índia. A população de estudo foi composta por 187 casos de câncer de cavidade oral e 240 controles selecionados aleatoriamente, com diagnóstico de doenças não neoplásicas, não relacionadas ao consumo de tabaco ou álcool, atendidos ou hospitalizados nos locais do estudo. Todos os fatores de risco analisados apresentaram valores significativos de associação, exceto o consumo de álcool, que não apresentou associação estatisticamente significativa ao câncer de cavidade oral em nenhuma das avaliações realizadas (o tipo de álcool ingerido, idade de iniciação, duração ou frequência de consumo).

O tabaco, ao lado do álcool, é um dos principais fatores etiológicos do câncer de cavidade oral (BLOT et al., 1988), tanto no seu uso em forma de cigarro para fumo quanto no seu uso não fumado (mascado) (IARC, 2018), uma vez que contém muitas moléculas carcinogênicas, a exemplo de hidrocarbonetos policíclicos e nitrosaminas (MONTERO; PATEL, 2015).

Estudos realizados desde a década de 1990 têm revelado que o tabagismo está associado ao câncer de cavidade oral e faringe e, além disso, estabelecem a relação dose-resposta, constatando aumento no risco de ocorrência dessas neoplasias conforme aumenta o número de cigarros fumados por dia ou os anos de duração desse hábito (MORENO-LÓPEZ et al., 2000). Nesse sentido, também é evidenciado que quanto maior o tempo de cessação do hábito de fumar, menor se torna o risco para o câncer de boca e faringe (FRANCESCHI et al., 1990; MASHBERG et al., 1993).

Muwonge et al. (2008), em um estudo de caso-controle realizado na Índia, detectou resultados diferentes para o tabaco fumado e para o tabaco mascado. O estudo foi realizado com 282 casos de câncer oral pareados a 1410 controles, nos quais foi avaliado o uso de tabaco e álcool no risco de câncer oral. As OR ajustadas para o fumo de tabaco demonstraram parecer não haver efeito desse hábito no risco de câncer oral: já fumou alguma vez (OR=1,2; IC95% 0,8-1,8),

fumou no passado (OR=1,0; IC95% 0,5-2,1) e fuma atualmente (OR=1,2; IC95% 0,8-1,8). Quanto ao tipo de tabaco fumado, somente os fumantes de bidi (um tipo local de cigarro artesanal) apresentaram aumento significativo no risco de câncer oral (OR=1,9; IC95% 1,1-3,2); o cigarro industrializado teve OR=1,0 (IC95% 0,6-1,9). Com relação ao hábito de mascar tabaco, as OR ajustadas apresentaram-se elevadas para os pacientes que já mascaram tabaco alguma vez (OR=5,0; IC95% 3,6-6,9), mascaram no passado (OR=11,9; IC95% 7,0-20,4) e são atuais mascadores (OR=4,3; IC95% 3,1-6,1). Quando se avaliou os sexos separadamente, as mulheres que mascaram tabaco no passado obtiveram OR=39,0 (IC95% 15,0-101,8). Sobre a frequência desse hábito, foi verificado aumento no risco conforme o aumento do número de vezes que o hábito se repetia por dia. Aumento no risco de câncer oral foi observado também no hábito de engolir o fluido do tabaco durante a mastigação ou não, com as mulheres novamente obtendo as maiores OR: mulheres que engolem o fluido do tabaco tiveram OR=25,3 (IC95% 6,8-94,6) e as que não engolem, OR=11,0 (IC95% 5,7-21,2). Da mesma forma, o hábito de manter ou não o tabaco na boca ao longo da noite aumentou o risco de câncer oral, novamente as mulheres apresentando as maiores OR: 11,5 (IC95% 6,0-22,4) para as que não mantinham e 10,0 (IC95% 2,1-48,0) para as que mantinham.

Outro estudo realizado também na Índia avaliou a associação do tabagismo com a incidência de câncer oral. Foi um estudo de caso-controle de base hospitalar, avaliando 187 casos e 240 controles. Tanto o uso fumado quanto o uso mascado de tabaco apresentaram associação com câncer oral, apresentando OR=1,96 (IC95% 1,05-3,66) e OR=8,51 (IC95% 4,90-14,77), respectivamente. Quanto à quantidade de cigarros fumados por dia, houve associação com a categoria fumar mais de 10 cigarros/dia (OR=2,74; IC95% 1,28-5,89). Sobre a quantidade de vezes por dia mascarando tabaco, houve um efeito dose-resposta: 1-5 vezes/dia, OR=2,18 (IC95% 1,14-4,20); 6-10 vezes/dia, OR=8,73 (IC95% 4,23-18,02); >10 vezes/dia, OR=41,87 (IC95% 19,61-89,40). Outro dado interessante medido pelo estudo foi a associação do risco de câncer oral e o sítio de retenção do tabaco na boca durante o hábito de mascá-lo: mascar sem reter o tabaco na boca teve OR=5,83 (IC95% 3,18-10,72); reter o tabaco entre o lábio inferior e os dentes, OR=9,61 (IC95% 4,11-22,46); e reter

na mucosa jugal (bochecha), OR=15,42 (IC95% 7,94-29,95) (GUPTA et al., 2017).

O *betel quid* consiste em um sachê de folha de betel (uma espécie de videira) envolvendo nozes da palmeira areca e cal hidratada, que é mastigado em várias partes da Ásia por seus efeitos psicoestimulantes, para satisfazer fome, melhorar o hálito e como uma prática sociocultural. Folhas de tabaco também podem ser adicionadas, assim como outros ingredientes e agentes aromatizantes, de acordo com a cultura local. Conhecido também como “*paan*” na Índia, o *betel quid* possui versões produzidas comercialmente que estão disponíveis em vários lugares do mundo, podendo conter alguns ou todos esses ingredientes citados. Muitos desses produtos não são verdadeiramente mastigados, mas apenas colocados dentro da cavidade oral, onde permanecem em contato com a mucosa oral; no entanto, recomenda-se que todos sejam tratados como hábito de mascar *betel quid* (IARC, 2004).

Um estudo de base hospitalar de caso-controle dirigido em Taiwan avaliou a relação entre câncer oral e uso de álcool, tabagismo e hábito de mascar *betel quid*. O estudo contou com 107 casos e 200 controles. Na análise univariada, as estimativas de risco consideradas elevadas foram para fumantes (OR=8,4; IC95% 3,5-20,4), usuários de álcool (OR=3,2; IC95% 1,8-5,6) e mascaradores de *betel quid* (OR=8,5; IC95% 4,4-16,2) quando comparadas aos abstêmios. Mesmo após análise por regressão logística, as OR ajustadas ainda se apresentaram elevadas: 4,6 (IC95% 1,5-14,0) para o tabagismo; 2,2 (IC95% 1,0-4,9) para o uso de álcool, e 6,9 (IC95% 3,1-15,2) para o hábito de mascar *betel quid*, sendo encontrada magnitude de associação mais elevada entre o hábito de mascar *betel quid* e o câncer oral. Foram também verificadas OR ajustadas por educação, ocupação, tabagismo e uso de álcool para os conteúdos do *betel quid*, encontrando-se OR=0,1 (IC95% 0,0-6,3) para o uso de *betel quid* com a noz da areca e a folha de betel, OR=11,6 (IC95% 3,7-36,9) para o uso de *betel quid* com a noz da areca e o fruto de betel, e OR=8,5 (IC95% 2,7-26,3) para o uso desses componentes misturados, o que levou os autores a inferirem que mascar *betel quid* sem o fruto do betel apresentou menos risco do que com o fruto incluído. Os autores também avaliaram o hábito de engolir o suco do *betel quid* (que é o extrato de saliva de *betel quid* produzido pela mastigação) e verificaram que engolir a saliva produzida durante a mastigação do *betel quid*

aumenta severamente o risco de câncer oral (OR=11,4; IC95% 4,0-32,0), enquanto não engolir apresentou OR=0,2 (IC95% 0,0-2,9) (KO et al., 1995).

Outro estudo caso-controle de base hospitalar, conduzido por Madathil et al. (2016) na Índia, avaliou a relação entre o câncer oral e o hábito de mascar *betel quid*. O estudo contou com 350 casos de carcinoma de células escamosas oral e 371 controles. O hábito de mascar *betel quid* foi mais prevalente entre os casos (72,5%) do que entre os controles (17,5%). Usuários (OR=11,3; IC95% 6,72-19,05) e ex-usuários (OR=12,1; IC95% 6,98-21,01) de *betel quid* apresentaram maior risco para câncer oral do que os que nunca usaram. Ao investigarem a relação dose-resposta entre mascar *betel quid* e risco de desenvolver câncer oral, os autores encontraram evidências de uma relação dose-resposta não linear: o risco aumentou em doses mais baixas (<86, 86-170, 171-289 usos de *betel quid* por ano), atingiu um nível máximo, e então se tornou estável com doses mais elevadas (OR ajustada = 22,73 para a categoria >404 usos de *betel quid* por ano). Os autores afirmam que tal descoberta pode ser aplicada em âmbito clínico, pois, ao estimar o risco a partir de uma curva dose-resposta interpolada em vez de estimar a tendência básica de risco, os médicos têm a possibilidade de discutir com o paciente o seu nível real de risco, segundo a frequência do hábito do paciente, podendo ainda aconselhá-lo a abster-se até de baixas doses.

Os papilomavírus humanos (HPVs) já têm sido considerados fator causal das neoplasias de colo de útero (WALBOOMERS, 1999) e têm sido também sugerido que o subtipo de HPV-16 pode estar associado à etiologia para um subgrupo de neoplasias de cabeça e pescoço (GILLISON et al., 2000; IARC, 2009). Em aproximadamente 26% de todos os carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço ao redor do mundo é encontrado DNA do HPV (KREIMER et al., 2005), mas as evidências moleculares parecem mais consistentes para os carcinomas de células escamosas da orofaringe, que são neoplasias em que já foi verificada integração viral e expressão de oncogenes virais (E6 e E7) (GILLISON, 2004). Herrero et al. (2003) demonstraram, em um estudo multicêntrico, que provavelmente o HPV (principalmente o subtipo 16) tem maior importância na carcinogênese das neoplasias de orofaringe (OR=9,2; IC95% 4,8-17,7) do que nas neoplasias de cavidade oral (OR=2,9; IC95% 4,8-17,7).

Corroborando com esse achado, Castellsagué e colaboradores (2016) conduziram um estudo multicêntrico avaliando níveis de seis marcadores associados ao HPV (detecção de DNA do HPV, detecção de RNA do HPV E6*I, imuno-histoquímica para p16^{INK4a}, pRb, p53 e Ciclina D1) em amostras histológicas de câncer de cabeça e pescoço provenientes de 44 centros de 29 países da Europa, África, Ásia e América. Foram testadas 4022 amostras para DNA do HPV, das quais 3680 produziram um resultado de DNA válido, constituindo assim a amostra da análise final. Dessas 3680 amostras histológicas, 1264 (34,3%) eram de câncer da cavidade oral, 1374 (37,3%) da faringe e 1042 (28,3%) da laringe. As estimativas de frações atribuíveis ao HPV baseadas na positividade para o HPV-DNA e para o mRNA do HPV E6*I ou p16^{INK4a} foram de 22,4%, 4,4% e 3,5% para cânceres de orofaringe, cavidade oral e laringe, respectivamente, e 18,5%, 3,0% e 1,5% ao se avaliar a positividade simultânea para todos os três marcadores.

Em relação especificamente à orofaringe, um estudo de caso-controle de base hospitalar desenvolvido nos Estados Unidos investigou a relação entre casos de câncer de orofaringe e infecção por HPV. Foram pareados 100 casos a 200 controles, todos do Hospital Johns Hopkins em Baltimore, tendo sido os casos diagnosticados entre 2000 e 2005. O grupo controle consistiu de pacientes sem histórico de câncer que foram observados em condições benignas entre 2000 e 2005 na mesma clínica em que os pacientes casos estavam inscritos. Mais de 70% dos casos apresentaram positividade para DNA de HPV16, e foi encontrada associação significativa entre câncer de orofaringe e infecção oral pelo HPV16 (OR=14,6; IC95% 6,3-36,6) e também pelos 37 tipos de HPV avaliados (OR=12,3; IC95% 5,4-26,4). A soropositividade para a proteína L1 do HPV16 também apresentou elevada associação ao câncer de orofaringe entre os indivíduos com histórico de abuso de tabaco e álcool (OR=19,4; IC95% 3,3-113,9) e também entre aqueles sem histórico dessas drogas (OR=33,6; IC95% 13,3-84,8). Tais resultados levaram os autores a concluir que a infecção oral pelo HPV está altamente associada com o câncer de orofaringe em pacientes com ou sem histórico de uso dos já estabelecidos fatores de risco tabaco e álcool (D'SOUZA et al., 2007).

Neste sentido, Machado et al. (2010) realizaram um estudo de série de casos para verificar a infecção por HPV em 92 casos de carcinomas de células

escamosas de cabeça e pescoço (22 casos em orofaringe, 53 em cavidade oral e 17 em outros subsítios), coletados entre 1995 e 2007, no Hospital Geral de Toronto (Canadá). O vírus foi detectado com maior frequência nos casos de câncer de orofaringe (16/22, 73,0%) do que nos de cavidade oral (2/53, 4,0%) e outros subsítios (1/17, 6,0%). O subtipo 16 foi o mais prevalente dentre os 37 tipos de HPV investigados, sendo detectado em 12 das 19 amostras infectadas. Concluiu-se, portanto, que diferentemente das neoplasias de orofaringe, as neoplasias de cavidade oral e de outros subsítios de cabeça e pescoço raramente apresentam HPV.

O Quadro 1 mostra a classificação dos fatores de risco para o câncer da cavidade oral e da faringe.

Quadro 1. Agentes carcinógenos para cavidade oral e faringe segundo os grupos de risco.

Grupo de risco	Sítio neoplásico	
	Cavidade oral	Faringe
Grupo-1	- Álcool - Betel quid (com/sem tabaco) - HPV-16 - Tabaco mascado - Tabaco fumado	- Álcool - Betel quid (com tabaco) - HPV-16 - Tabaco fumado
Grupo-2A	-	-
Grupo-2b	-	-
Grupo-3	-	-

Fonte: IARC, 2019.

2.3 Diagnóstico e tratamento das neoplasias de cavidade oral e faringe

A variação na sobrevida de pacientes com câncer de boca gira em torno de 50% ou menos. No entanto, quando as lesões são diagnosticadas com menos de 2 cm de extensão, esse número pode passar dos 90%, o que sugere que o tamanho das lesões no momento do diagnóstico é fator importante para o câncer de boca (LEITE et al., 2010). Todavia, o diagnóstico precoce das neoplasias de cavidade oral e faringe ainda não é comum (SCOTT; GRUNFELD; McGURK, 2005) e algumas variáveis referente ao paciente são identificadas como determinantes no fracasso do rastreamento dessas neoplasias, a saber, raça/etnia, escolaridade e conhecimento a respeito dos fatores de risco (CRUZ et al., 2002).

Dessa maneira, o diagnóstico precoce e o acesso ao tratamento oportuno para o câncer de cavidade oral são imprescindíveis para o controle desta neoplasia, já que existem evidências sugerindo que o atraso no diagnóstico pode dificultar ou até impossibilitar o tratamento (SCOTT; GRUNFELD; McGURK, 2006). Quanto aos intervalos de tempo até o diagnóstico e tratamento de câncer, a literatura científica faz a seguinte divisão (MORELATTO; HERRERA; FERNÁNDEZ, 2007; LE CAMPION et al., 2016):

- Atraso do paciente: intervalo de tempo (dias ou meses) entre a percepção dos primeiros sinais e sintomas pelo paciente até a busca por um profissional de saúde;
- Atraso do profissional: período de tempo entre a primeira consulta com um profissional de saúde até o diagnóstico;
- Atraso do sistema de saúde: período de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento.

No sentido de implementar medidas que possam ampliar o rastreamento do câncer bucal, o Ministério da Saúde do Brasil, por meio das Diretrizes da Política Nacional de Saúde Bucal (PNSB) de 2004, fomenta a prevenção e controle por meio da preconização de medidas como (BRASIL, 2004):

- a) realizar rotineiramente exames preventivos para detecção precoce do câncer bucal, garantindo-se a continuidade da atenção, em todos os níveis de complexidade, mediante negociação e pactuação com representantes das três esferas de governo.
- b) oferecer oportunidades de identificação de lesões bucais (busca ativa) seja em visitas domiciliares ou em momentos de campanhas específicas (por exemplo: vacinação de idosos);
- c) acompanhar casos suspeitos e confirmados através da definição e, se necessário, criação de um serviço de referência, garantindo-se o tratamento e reabilitação.
- d) estabelecer parcerias para a prevenção, diagnóstico, tratamento e recuperação do câncer bucal com Universidades e outras organizações.

No entanto, mesmo sendo o cirurgião-dentista o profissional de maior contato com a boca, ainda é percebida certa deficiência quanto a sua atuação na prevenção do câncer bucal. Castro, Nardi e Dedivitis (2010), ao analisarem o

perfil de pacientes com câncer de boca e orofaringe em centro terciário de Santos (SP), verificou que foi pouco expressiva a atuação do cirurgião-dentista no diagnóstico e encaminhamento de pacientes com essas neoplasias para tratamento. Dos 84 casos analisados, apenas 11,9% foram encaminhados para tratamento pelo cirurgião-dentista; a grande maioria dos encaminhamentos foi realizada pelo profissional médico (83,3%). Esses resultados apontam para a necessidade de elaboração de estratégias de prevenção e educação da população, bem como treinamento profissional, a fim de tornar mais eficaz o diagnóstico precoce. Os autores do estudo indicam como principal preocupação, a partir desses resultados, a estruturação dos cursos de graduação de medicina e odontologia.

Dentre as formas de rastreamento, a citopatologia (técnica de exame baseada na análise microscópica de células epiteliais) é um método bem aceito pelos pacientes, uma vez que é rápido, de baixo custo, não invasivo e não exige anestesia. Além disso, apresenta outras vantagens para o diagnóstico, como alta especificidade e sensibilidade, permite a aplicação de técnicas quantitativas, citomorfológicas, imunocitoquímica e de biologia molecular, bem como o uso de programas de computador na identificação de células anormais nos esfregaços. Inicialmente usada para lesões uterinas, a citopatologia pode também ser aplicada na mucosa bucal, tendo a finalidade de identificar alterações celulares pré-clínicas ou para controle periódico de pacientes expostos cronicamente a fatores de risco como fumo e álcool, sendo uma ferramenta viável e eficiente no rastreamento do câncer bucal em populações de alto risco (FREITAS et al., 2016). Uma desvantagem dessa técnica é que a amostra de células basais é muito reduzida em caso de coleta em epitélio hígido. Todavia, embora isso já tenha sido demonstrado, a escassez de células da camada basal no esfregaço não desvaloriza a técnica (OGDEN; COWPE; WIGHT, 1997).

No entanto, a técnica diagnóstica mais usada é a biópsia e exame histopatológico, já que os pacientes usualmente procuram tratamento estando a doença em estágio já avançado, o que inviabiliza a citopatologia. O exame de cabeça e pescoço, prévio à biópsia da lesão, deve ser abrangente, envolvendo inspeção visual, palpação, desenhos, registros fotográficos e exames de imagem a fim de avaliar comprometimento ósseo e linfonodal; tudo isso tem o objetivo de auxiliar no estadiamento clínico, que deve ser registrado na primeira consulta e

modificado à medida que a avaliação avança. Lesões acessíveis facilmente podem ser biopsiadas em ambiente ambulatorial, mas alguns pacientes com lesões mais posteriores ou com dor e trismo muitas vezes precisam passar por anestesia geral para a execução do procedimento (MONTERO; PATEL, 2015).

Quanto ao tratamento, as opções são cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, bem como combinações entre essas modalidades. Lesões diagnosticadas em fases iniciais (com extensão menor que 2 cm e sem comprometimento linfonodal - T1, N0, M0) geralmente podem ser tratadas por meio da cirurgia, com grande probabilidade de sucesso. Todavia, diagnósticos mais tardios, conseqüentemente com lesões mais extensas (T2, T3, T4) e comprometimento linfonodal (N1, N2, N3), podem acarretar a necessidade de radioterapia e/ou quimioterapia (BRENER et al., 2007).

As terapias para o câncer de cavidade oral e faringe têm evoluído e proporcionado maior tempo de sobrevida aos pacientes. No entanto, mesmo sendo imprescindíveis, ainda causam complicações bucais que afetam a qualidade de vida dos indivíduos (SILVA et al., 2013). Os tratamentos cirúrgicos para câncer de cavidade oral costumam envolver regiões anatômicas importantes para funções básicas da vida diária, tais como falar e mastigar. Quando o paciente passa por radioterapia, outras alterações, como xerostomia e danos à mucosa, podem surgir, de acordo com a dose de radiação, local irradiado, idade do paciente, condições clínicas e tratamentos associados (SOUZA; SAKAE; GUEDES, 2008; FLORES-RUIZ et al., 2018).

O Quadro 2 resume os principais protocolos de tratamento para o câncer de cavidade oral e faringe por estágio.

Quadro 2 – Quadro-resumo dos protocolos de tratamento por estágio das neoplasias de cavidade oral, orofaringe e hipofaringe, segundo as principais diretrizes para o tratamento de câncer.

Guia	Topografia	Estádio						
		0	I	II	III	IVA	IVB	IVC
American Cancer Society (2019)	Oral	Cirurgia	Cirurgia (podendo-se adicionar radioterapia geralmente combinada com quimioterapia em caso de células cancerosas remanescentes); ou Radioterapia (em casos de contra-indicação cirúrgica por comprometimento sistêmico)	Cirurgia (podendo-se adicionar radioterapia geralmente combinada com quimioterapia em caso de células cancerosas remanescentes); ou Radioterapia (em casos de contra-indicação cirúrgica por comprometimento sistêmico)	Cirurgia e radioterapia	Cirurgia e radioterapia	Quimioterapia, Cetuximabe, imunoterapia, radioterapia	Quimioterapia, Cetuximabe, imunoterapia, radioterapia
	Orofaringe	Cirurgia	Radioterapia ou cirurgia (e quimiorradioterapia em caso de células cancerosas remanescentes)	Radioterapia ou cirurgia (e quimiorradioterapia em caso de células cancerosas remanescentes)	Quimiorradioterapia (e cirurgia em caso de células remanescentes) ou cirurgia (seguida de radioterapia ou quimiorradioterapia)	Quimiorradioterapia (e cirurgia em caso de células remanescentes) ou cirurgia (seguida de radioterapia ou quimiorradioterapia)	Quimioterapia, Cetuximabe, imunoterapia, radioterapia	Quimioterapia, Cetuximabe, imunoterapia, radioterapia

	Hipofaringe*	Cirurgia (com ou sem radioterapia para linfonodos) ou radioterapia	Cirurgia (com ou sem radioterapia para linfonodos) ou radioterapia	Cirurgia e radioterapia ou quimiorradioterapia ; Radioterapia ou quimiorradioterapia (+ cirurgia em casos de células cancerosas remanescentes); Quimioterapia e radioterapia ou quimiorradioterapia e cirurgia	Cirurgia e radioterapia ou quimiorradioterapia; Radioterapia ou quimiorradioterapia (+ cirurgia em casos de células cancerosas remanescentes); Quimioterapia e radioterapia ou quimiorradioterapia e cirurgia	Cirurgia e radioterapia ou quimiorradioterapia ; Radioterapia ou quimiorradioterapia (+ cirurgia em casos de células cancerosas remanescentes); Quimioterapia e radioterapia ou quimiorradioterapia e cirurgia	Radioterapia (combinada com quimioterapia ou cetuximabe); Imunoterapia (podendo-se associar quimioterapia); cirurgia (se a lesão diminuir o suficiente)	Radioterapia (combinada com quimioterapia ou cetuximabe); Imunoterapia (podendo-se associar quimioterapia); cirurgia (se a lesão diminuir o suficiente)
	Objetivo	Remoção da lesão com margem de segurança	Remoção da lesão e de células cancerosas remanescentes	Remoção da lesão e de células cancerosas remanescentes	Remoção da lesão e de células cancerosas remanescentes	Remoção da lesão e de células cancerosas remanescentes	Paliativo	Paliativo
Diretrizes Multidisciplinares Nacionais do Reino Unido para o câncer de cabeça e pescoço (KERAWALA et al., 2016; MEHANNA et al 2016; PRACY et al 2016)	Oral	Cirurgia ou braquiterapia	Cirurgia ou braquiterapia	Cirurgia ou braquiterapia	Cirurgia, dissecação do pescoço, radioterapia pós-operatória; em pacientes aptos <71 anos: radioquimioterapia adjuvante associada a quimioterapia naqueles com margens cirúrgicas positivas e/ou disseminação extra-capsular	Cirurgia, dissecação do pescoço, radioterapia pós-operatória; em pacientes aptos <71 anos: radioquimioterapia adjuvante associada a quimioterapia naqueles com margens cirúrgicas positivas e/ou disseminação extra-capsular	Cirurgia, dissecação do pescoço, radioterapia pós-operatória; em pacientes aptos <71 anos: radioquimioterapia adjuvante associada a quimioterapia naqueles com margens cirúrgicas positivas e/ou disseminação extra-capsular	Cirurgia, dissecação do pescoço, radioterapia pós-operatória; em pacientes aptos <71 anos: radioquimioterapia adjuvante associada a quimioterapia naqueles com margens cirúrgicas positivas e/ou disseminação extra-capsular

Orofaringe	Radioterapia ou cirurgia e dissecação de pescoço (com radioterapia ou quimiorradioterapia pós-operatória se houver características adversas no exame histológico)	Radioterapia ou cirurgia e dissecação de pescoço (com radioterapia ou quimiorradioterapia pós-operatória se houver características adversas no exame histológico)	Radioterapia ou cirurgia e dissecação de pescoço com (quimio)radioterapia pós-operatória se houver características adversas no exame histológico	Quimiorradioterapia ou cirurgia e (quimio)radioterapia adjuvante	Quimiorradioterapia ou cirurgia e (quimio)radioterapia adjuvante	Quimiorradioterapia ou cirurgia e (quimio)radioterapia adjuvante	Quimiorradioterapia ou cirurgia e (quimio)radioterapia adjuvante
Hipofaringe*	Cirurgia ou radioterapia e tratamento eletivo de linfonodos cervicais	Cirurgia ou radioterapia e tratamento eletivo de linfonodos cervicais	Cirurgia ou radioterapia e tratamento eletivo de linfonodos cervicais	Cirurgia com margens de 1,5-3cm para envolver a disseminação submucosa. Quimioterapia e radioterapia paliativa para metástases	Cirurgia com margens de 1,5-3cm para envolver a disseminação submucosa. Quimioterapia e radioterapia paliativa para metástases	Cirurgia com margens de 1,5-3cm para envolver a disseminação submucosa. Quimioterapia e radioterapia paliativa para metástases	Cirurgia com margens de 1,5-3cm para envolver a disseminação submucosa. Quimioterapia e radioterapia paliativa para metástases
Objetivo	Remoção da lesão com margem de segurança	Remoção da lesão e de células cancerosas remanescentes	Remoção da lesão e de células cancerosas remanescentes	Remoção da lesão e de células cancerosas remanescentes / paliativo	Remoção da lesão e de células cancerosas remanescentes / paliativo	Paliativo	Paliativo

*Inclui hipofaringe e seio piriforme.

No Brasil, observa-se dificuldades no tratamento, que vão além da deficiência em se estabelecer um diagnóstico precoce. Um estudo realizado em Maceió (AL) entre 2007 e 2008 com 50 casos de câncer de boca identificou que a cirurgia foi a segunda opção de tratamento mais frequente (30,0%), enquanto a primeira foi a radioterapia (32,5%). Os autores argumentam que tal resultado poderia ser explicado pela alta demanda de pacientes e pela maior facilidade de se realizar radioterapia, em vez da cirurgia. Mencionam ainda a escassez de cirurgões oncológicos na cidade e de horários cirúrgicos para o atendimento de toda a demanda de pacientes, o que demonstra a problemática encontrada atualmente não só no diagnóstico, como também no tratamento hospitalar de alta complexidade oferecido pelo sistema de saúde do país (SANTOS et al., 2012).

2.4 Perfil de distribuição dos casos de câncer de cavidade oral e faringe de base hospitalar

A literatura sugere que as taxas de incidência e mortalidade do câncer de boca e faringe estão fortemente ligadas de forma proximal às exposições aos fatores de risco ligados à carcinogênese (sexo, idade, tabagismo, consumo de álcool, HPV, etc.), e de forma mais distal aos fatores ligados ao acesso aos serviços de prevenção, diagnóstico e tratamento desta neoplasia, assim como aos fatores socioeconômicos. Existem evidências que sugerem que o baixo nível socioeconômico está significativamente associado ao aumento do risco de câncer bucal em países desenvolvidos e em desenvolvimento (CONWAY et al., 2008).

Nesse sentido, avaliar o perfil dos pacientes com esta neoplasia atendidos em hospitais de referência permite avaliar a eficácia dos programas de detecção precoce (por meio de variáveis como sexo, idade, sítio e estadiamento ao diagnóstico, etc.), a adequação do tratamento implementado (pelo tipo de tratamento ofertado, segundo o sítio, estadiamento, idade, etc.), e o acesso aos serviços de saúde (tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico, tempo entre o diagnóstico e início do tratamento).

Entre 2013 e 2016 foi realizado um estudo transversal na *King George's Medical University* e em outros grandes hospitais terciários do distrito de Lucknow, na Índia. O estudo buscou identificar o perfil clínico-epidemiológico de

508 casos diagnosticados com câncer oral. Os resultados constataram que 87,8% eram do sexo masculino, 31,3% consumiram tabaco em forma de cigarro, 42,0% faziam uso de bebidas alcoólicas, 11,8% eram diabéticos, 7,5% hipertensos, 0,8% eram sujeitos com cardiopatia crônica, 0,2% eram asmáticos e 79,7% não apresentavam históricos de doenças (PAL et al., 2016).

Durante 1999-2000, com o intuito de identificar e conhecer o perfil dos pacientes diagnosticados com câncer de boca, foi realizado um estudo transversal no Departamento de Patologia Oral da Faculdade e Hospital de Odontologia do Governo de Nagpur, na Índia, com 80 indivíduos diagnosticados com câncer bucal. Entre os participantes, 43,8% tinha entre 51 e 60 anos e 61,3% eram do sexo masculino. Sobre o uso de tabaco, 71,3% dos indivíduos consumiam tabaco mascado, 63,3% fumavam tabaco e 22,5% tanto fumavam quanto mascavam tabaco; foi verificado que nenhuma das mulheres consumiam tabaco fumado. Entre os mastigadores de tabaco, a maioria (87,7%) apresentava esse hábito por mais de 5 anos. De acordo com o estadiômetro, 35,0% estava no estágio I, 17,5% estágio II, 23,75% estágio III e 23,75% estágio IV. Em relação a histopatologia, 27,5% foram diagnosticados como carcinoma verrucoso, 33,75% como carcinoma de células escamosas grau I, 20,0% carcinoma de células escamosas grau II e 18,75% carcinoma de células escamosas grau III (KHANDEKAR; BAGDEY; TIWARI, 2006).

Em busca de conhecer o perfil socioeconômico e analisar os achados clínicos e patológicos do carcinoma espinocelular de cavidade oral em adultos jovens (<40 anos) de Khorasan, no Irã, foi realizado um estudo retrospectivo no arquivo do Departamento de Medicina Oral e Patologia Oral da Faculdade de Odontologia de Mashhad. Durante o período de 1996 a 2009 foram diagnosticados 158 casos, dos quais 21 tinham menos de 40 anos de idade, sendo essa a amostra usada no estudo. Desta amostra, 57,0% eram do sexo masculino, apresentando média equivalente a 30 anos de idade (DP: 4,24), sendo a língua o local mais comum (66%) com duração das lesões variando entre 2 semanas a 7 meses (FALAKI et al., 2011).

Otoh et al. (2005), considerando a deficiência dos resultados apresentados na Nigéria sobre a baixa incidência de carcinomas intra-orais, atribuídos a deficiência dos registros (quase inexistentes), realizaram um estudo descritivo no Hospital Universitário de Maiduguri, considerado o único centro de

referência em histopatologia do nordeste da Nigéria. Entre as 378 biópsias, 317 eram cânceres primários, incluindo 279 carcinomas de cabeça e pescoço, sendo destes, 43 (15,4%) casos de carcinomas intra-orais, constituindo a amostra do estudo. A média de idade foi de 51,2 anos (DP: 15,6), sendo de 56,2 anos (DP: 13,7) para o sexo masculino e 47,5 anos (DP: 16,2) para o sexo feminino. Os carcinomas predominantes foram carcinoma espinocelular (65,11%), carcinoma adenoide cístico (16,27%) e carcinoma mucoepidermoide (11,62%); e a apresentação mais precoce dos pacientes ocorreu no estágio III da doença (28,6%), sendo que a maioria (71,4%) dos casos se apresentou durante o estágio IV da doença.

Em Andaluzia, na Espanha, foi realizado um estudo descritivo entre os anos de 1991-2011, com o objetivo de conhecer as características das neoplasias orais da Unidade de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Universitário “Virgen del Rocío”, com uma amostra composta por 45 pacientes. Entre os indivíduos analisados, 68,9% eram homens e 31,1% mulheres, com média de 57 anos, sendo mais frequentes os pacientes com idade superior a 50 anos (73,3%). O carcinoma de células escamosas (64,4%) foi o tipo mais comum, enquanto o assoalho da boca (31%) foi o local mais acometido. Em relação ao tabagismo, 57,8% tinham histórico de fumo; sobre o consumo de álcool, 40% possuíam histórico. A modalidade de tratamento mais frequente foi a cirurgia com radioterapia pós-operatória (42,2%) (FLORES-RUIZ et al., 2018).

Villagómez-Ortiz et al. (2016) realizaram um estudo descritivo transversal no México entre 2011 e 2013, através de dados do Hospital Universitário José Eleuterio González com 45 pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular de cavidade oral, orofaringe e laringe. Entre os diagnosticados, 42,2% possuíam câncer de laringe, 26,7% na língua, 8,9% amígdala, 8,9% no lábio, 4,4% no assoalho da boca, 4,4% no palato duro e 4,4% no rebordo alveolar; 71,0% eram homens e 29,0% mulheres, 4,0% possuíam histórico de tabagismo e 36,0% de alcoolismo.

Um estudo realizado por Weatherspoon et al. (2015), avaliando a incidência e tendências do câncer de boca e orofaringe nos Estados Unidos no período entre 2000 e 2010, traçou o perfil desses pacientes. Utilizando dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), foram analisados 75.468 casos. Verificou-se que os homens foram os mais acometidos (69%), a faixa

etária mais frequente foi entre 50 e 69 anos (52% dos casos) e que os subsítios mais acometidos foram tonsilas (23,1%), base de língua (18,4%) e 2/3 anteriores da língua (17,8%).

Em Alagoas, situado no nordeste Brasileiro, Santos e colaboradores (2009) realizaram uma análise retrospectiva em 396 prontuários de pacientes diagnosticados com câncer de boca, com o objetivo de analisar o perfil epidemiológico em um hospital, no período de 2000 a 2006. A maior frequência dos casos era de pacientes da zona rural (53,9%), com cor da pele parda (69,1%) e menor em pacientes com cor da pele negra (3,2%), com menor escolaridade (46,5%) e na 6ª década de vida, com a média de idade de 61,9 anos (DP=14,56). A maior parte das lesões de câncer bucal estava no estágio II (57,0%), e o principal tratamento realizado foi a radioterapia (47,9%).

Em busca de ampliar o conhecimento acerca do câncer de boca, foi realizado um estudo retrospectivo no período de agosto de 2007 a novembro de 2008, no Posto de Atendimento Médico (PAM) Salgadinho, onde funciona o Serviço de Diagnóstico Bucal do Centro de Especialidades Odontológicas (CEO) em Maceió (AL) com 50 pacientes diagnosticados com câncer de boca encaminhados para tratamento, tendo idade igual ou superior a 18 anos. Os autores observaram uma maior incidência do câncer de boca no sexo masculino (62,0%), idade superior a 60 anos (62,0%), cor da pele predominante foi a parda (46,0%), a maioria constituída por inativos, aposentados ou desempregados (62,0%), residentes no interior do Estado de Alagoas (64,0%), a maioria era analfabeta e/ou analfabeta funcional (84,0%), renda familiar de até um salário mínimo (86,0%), não usavam prótese (86,0%), 90% eram fumantes, sendo que 46% fumavam de 10 a 40 cigarros por dia. O tipo de fumo mais utilizado foi o cigarro de palha (42,0%), 58% eram etilistas, sendo que 52,0% ingeriam bebida alcoólica diariamente. O tipo de bebida mais consumida foi a cachaça (42,0%), seguida da combinação com cerveja (14,0%) e da cerveja isoladamente (6,0%). Os estadiamentos mais frequentes foram o estágio II (32,0%) e o IV (30,0%). Em relação ao tratamento, a primeira opção foi a radioterapia (32,0%), seguida da cirurgia (30,0%). A análise das trajetórias temporais evidenciou maior média (240 dias) e mediana (90 dias) para o tempo entre a detecção da lesão e o atendimento no CEO, havendo associação significativa entre esse intervalo e a

variável quem detectou a lesão; sendo o próprio paciente o detector da lesão na maioria dos casos (62,0%) (SANTOS et al., 2012).

Em Salvador (BA), no período de junho a dezembro de 2007, foi realizado um estudo retrospectivo por meio da análise de prontuários dos pacientes com câncer de boca e orofaringe do Hospital Aristides Maltez com 178 pacientes diagnosticados. Dos pacientes com carcinoma espinocelular em boca, a relação de incidência masculino-feminino foi de 2,5:1, a idade variou de 19 a 95 anos (mediana 58). Os sítios mais acometidos foram: a língua (29,2%), seguida de soalho de boca (21,2%). Para a orofaringe, a relação masculino-feminino foi de 1,95:1, com idade entre 34 a 93 (mediana 59). As tonsilas palatinas foram o sítio mais acometido (29,2%). Entre os procedimentos terapêuticos mais empregados, estavam a ausência de tratamento (35,4%), combinação entre radioterapia e quimioterapia (27,0%) e radioterapia isoladamente (12,9%). Em relação à distribuição por estadiamento, o estágio IV foi o mais encontrado (68,2%) (SILVA; LEÃO; SCARPEL, 2009).

Outro estudo realizado na Bahia, no Hospital Aristides Maltez, entre 2000-2006, analisou 171 prontuários a fim de identificar características epidemiológicas da população com câncer de boca atendida. Verificou-se maior frequência de casos em homens (70,2%), estado civil solteiro (36,3%), sem escolaridade (44,4%), residindo no interior do estado (80,7%). O carcinoma espinocelular foi o mais frequente tipo histológico (81,9%) e a língua foi a região anatômica de maior acometimento (25,2%). Tabagismo foi relatado em 66,7% dos casos e etilismo em 52,6%. Quanto ao estadiamento das lesões, mais de 50% dos casos foram classificados como estádios III e IV. Embora tenha havido elevada frequência de casos em estádios avançados, apenas 8,19% dos pacientes evoluíram para óbito (SILVA et al., 2013).

Alvarenga et al. (2008) buscaram avaliar o perfil sociodemográfico e clínico de 427 pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do estado de São Paulo, através de um estudo retrospectivo entre 2000 e 2005. Entre os casos diagnosticados, 35,4% estavam localizados na cavidade oral, 31,1% na laringe, 16,1% na orofaringe, 8,4% na hipofaringe, 1,9% na nasofaringe e 7,0% em sítios primários desconhecidos. Em relação ao sexo, 86,0% eram do sexo masculino, com idade média de 61,7 anos (DP=11,44), com predomínio da cor branca (90,0%), entre os homens a

ocupação mais frequente foi o trabalho rural (24,2%), e entre as mulheres foi a atividade doméstica (60,0%). Sobre o consumo de cigarro e álcool, 83,4% eram tabagistas, 65,8% etilistas e 55,3% possuíam os dois hábitos. Em relação ao tratamento, a maioria dos pacientes foi submetida à cirurgia combinada à radioterapia (33,3%).

Estudo realizado em um hospital do interior do estado de São Paulo, na cidade de Uberaba, abordando 101 casos de carcinoma espinocelular bucal registrados entre os anos de 1999 e 2003, verificou que a faixa etária prevalente foi entre 50-60 anos, com médias de idade de 58,55 para os homens e 54,66 para as mulheres. A relação homem:mulher foi de 3,81:1. A maioria (88,1%) era caucasiana. O sítio anatômico mais frequente foi a língua (33,7%). Mais da metade dos casos foram diagnosticados em estádios III ou IV. Foi observado também que sobrevida em 5 anos foi de 38,7% e os autores apontam que tal resultado, somado ao elevado percentual de casos em estádios avançados, refletem a necessidade de maior atenção ao câncer bucal na população do estudo (DAHER; PEREIRA; OLIVEIRA, 2008).

Em Santos (SP), entre os anos de 2005 e 2009, foi realizado um estudo descritivo utilizando como fonte de dados os prontuários dos Serviços de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de Misericórdia de Santos e do Hospital Ana Costa com o objetivo de caracterizar os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de câncer de boca (58 casos) e de orofaringe (26 casos) com e sem radioterapia. Entre os pacientes com carcinoma espinocelular em boca, 74,0% eram homens, a idade dos indivíduos com CEC de boca variou entre 44 e 91 anos (mediana de 62 anos), 79,0% foram encaminhados por profissionais médicos, 78,0% eram tabagistas, 74,0% etilistas, 79,3% não utilizavam prótese dentária. O sítio mais acometido foi a língua (51,7%) e 53,5% dos casos de câncer de boca apresentaram-se nos estádios III e IV. Sobre os casos de lesões de orofaringe, 88,0% eram do sexo masculino, a idade variou entre 40 e 81 anos (mediana de 58 anos), 92,0% foram encaminhados por médicos, 85,0% eram fumantes, 90,0% etilistas, 54,0% não usavam prótese dentária. O sítio mais frequentemente atingido na orofaringe foi tonsila palatina (77,0%) e 96,0% dos casos foram classificados como estádios III e IV (CASTRO; NARDI; DEDIVITIS, 2010).

Avi et al. (2012) realizaram um estudo transversal examinando 292 prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de boca e orofaringe atendidos no ano de 2008 na Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos (SP). A maior parte dos pacientes era homem (85,3%), de cor branca (72,6%), acima dos 40 anos de idade (97,6%), com hábitos de etilismo e tabagismo (38,0%) e casado (56,8%). O tipo histológico mais comum foi o carcinoma de células escamosas (95,5%), sendo a língua o sítio anatômico mais comumente atingido (16,8%). Destaca-se que 54,1% dos casos eram lesões em sítios associados, indicando o caráter agressivo da lesão. Quanto ao estadiamento, a maioria dos casos foram classificados em estágio IV (45,5%). Sobre os tratamentos implementados, a maior parte dos casos foi tratada com associação de radioterapia e quimioterapia (26,3%), seguido de radioterapia isolada (19,5%) e cirurgia (17,8%). Analisando essa variável por sexo, foi notado que 28,5% dos pacientes homens foram tratados com radioterapia associada à quimioterapia, sendo essa frequência estatisticamente superior às mulheres (13,9%). Já o tratamento cirúrgico foi implementado nas mulheres numa frequência de 27,9%, sendo estatisticamente superior à frequência observada desse tratamento nos homens (16,0%). Os autores então afirmam que provavelmente a procura por tratamento por parte das mulheres foi mais precoce do que pelos homens, uma vez que o tratamento cirúrgico geralmente é indicado para os estágios iniciais do câncer bucal.

Em Juiz de Fora (MG), entre 2005 e 2007, Melo et al. (2010) com o objetivo de avaliar o perfil epidemiológico de uma coorte de pacientes de um Centro de Alta Complexidade em Oncologia diagnosticados com câncer de boca e faringe, realizaram um estudo transversal com 101 prontuários, por meio do Registro Hospitalar do Câncer (RHC) do município. Entre os indivíduos diagnosticados, 84,2% era do sexo masculino. A faixa etária da amostra variou entre 23 e 57 anos (média = 56,5 anos), a maioria (33,9%) tinha escolaridade até 4ª série (5º ano do ciclo atual), 49,3% eram etilistas e 67,1% eram tabagistas. Sobre a distribuição por sítios, os mais frequentes foram língua (32,0%), orofaringe (18,5%), assoalho da boca (12,4%) e palato (8,2%). Dos 101 casos, predominavam carcinomas de células escamosas, havendo um único caso de carcinosarcoma em glândula parótida.

Em Porto Alegre (RS), Volkweis et al. (2014) procuraram verificar o perfil epidemiológico dos pacientes com câncer bucal de um Centro de Especialidades Odontológicas (CEO). Para isso, realizaram um estudo retrospectivo, em que analisaram 1816 prontuários de 2006 a 2013, dos quais 73 tiveram diagnóstico histopatológico de lesões malignas da boca. Os tipos histológicos encontrados foram: carcinoma espino-celular (56), linfoma não-Hodgkin (3), carcinoma de células basais de glândulas salivares (1), linfoma difuso de grandes células (1), sarcoma de Kaposi (5), carcinoma verrucoso (2), carcinoma adenóide cístico (2), carcinoma basocelular (1), adenocarcinoma (1) e neoplasia de origem vascular (1). A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (78,0%), com uma relação por sexo de 3,56:1. A faixa etária variou dos 27 aos 84 anos, onde 68,49% situavam-se acima dos 50 anos. 61,6% dos pacientes eram tabagistas, havendo significância estatística na relação entre essa característica e o câncer bucal ($p < 0,02$). A língua foi a região mais acometida (31,5%).

No interior do estado de Porto Alegre, na cidade de Santa Maria, Moro et al. (2018) realizaram um estudo com 155 pacientes diagnosticados com câncer de boca e orofaringe entre 2004 e 2014 atendidos no hospital-escola de uma universidade federal, a fim de avaliar o perfil epidemiológico e a taxa de sobrevida dessa neoplasia. Foi observado que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (87,0%), tinha entre 50 e 59 anos de idade (31,0%) e apresentou lesão moderadamente diferenciada (49,0%). O sítio mais acometido foi a língua (28,0%). Com relação às taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, o estudo apresentou 42,0% e 38,0%, respectivamente. O sítio anatômico apresentou associação significativa ($p = 0,001$) com a taxa de sobrevida, sendo a taxa de sobrevida de pacientes com câncer de lábio melhor ($p = 0,04$) e de pacientes com câncer de orofaringe, pior ($p = 0,03$).

Souza, Sakae e Guedes (2008) realizaram um estudo descritivo com o objetivo de identificar os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes com câncer de boca e orofaringe atendidos em uma clínica privada de Cirurgia de Cabeça e Pescoço no município de Tubarão, Santa Catarina, no período compreendido entre 2002 e 2006. Os resultados apresentaram a ocorrência de 28 casos, sendo 18 carcinomas de boca (64,3%) e 10 casos de orofaringe (35,7%). 92,9% dos indivíduos eram do sexo masculino; a idade dos casos de câncer de boca variou entre 39 e 77 anos (mediana de 60 anos), sendo a faixa

etária mais atingida entre 51-60 anos. Os indivíduos com tumor de orofaringe apresentavam idade entre 42 e 75 anos (mediana de 55 anos), sendo a faixa etária mais atingida entre 51 e 60 anos. A língua foi o sítio mais atingido (32,1%), seguido pela mucosa jugal (17,9%), amígdala (14,3%) e palato mole (14,3%). Em relação ao tratamento, 71,4% foram submetidos à tratamento cirúrgico radical e 21,4% não foram submetidos a qualquer procedimento cirúrgico; 7,2% receberam tratamento paliativo. Independentemente do tipo de câncer, 92,8% eram tabagistas. Sobre o estadiamento do tumor, predominaram os estádios III (21,4%) e IV (57,1%). O tipo histológico mais encontrado entre os casos estudados foi o carcinoma de células escamosas (96,4%).

O Quadro 3 resume os principais estudos que avaliaram o perfil de distribuição dos casos de câncer de cavidade oral e faringe de base hospitalar no mundo e no Brasil.

Quadro 3. Perfil de distribuição dos casos de câncer de boca e faringe de base hospitalar no mundo e no Brasil.

Autor/Ano	Cenário de estudo	População e período de estudo	Sexo	Idade	Sítio anatômico	Histopatológico	Estádio	Tratamento
MUNDO								
OTOH et al., 2005	Nigéria	N=43 1987-2002	Masc: 39,53% Fem: 55,81% Missing: 4,6%	Média Masc: 56,2 Fem: 47,5	Palato: 44,2% Lábio: 13,9% Sítio inespecífico: 13,9% Assoalho da boca: 9,3% Língua: 7% Mucosa alveolar: 4,7% Mucosa jugal: 4,7% Gengiva: 2,3%	Carcinoma de células escamosas: 65,11% Carcinoma adenóide cístico: 16,27% Carcinoma mucoepidermoide: 11,62% Carcinoma do ducto terminal: 4,65% Carcinoma anaplásico: 2,32%	I: 0% II: 0% III: 28,6% IV: 71,4%	Não analisado
KHANDEKAR; BAGDEY; TIWARI, 2006	Índia	N=80 1999-2000	Masc: 61,3% Fem: 38,7%	43,8% entre 51-60 anos	Toda a amostra foi denominada como câncer oral	27,5% carcinoma verrucoso; 33,75% carcinoma de células escamosas grau I; 20,0% carcinoma de células escamosas grau II; 18,75% carcinoma de células escamosas grau III	I: 35,0% II: 17,5% III: 23,75% IV: 23,75%	Não analisado
FALAKI et al., 2011	Irã	N=21 1996-2009	Masc: 57,0% Fem: 43%	Média: 30,25 anos	Língua: 66% (o artigo não menciona a frequência dos demais sítios).	Carcinoma de células escamosas grau I: 71,42%; Carcinoma de células escamosas grau II: 23,80%; Carcinoma de células escamosas grau III: 4,76%.	Não analisado	Não analisado

WEATHERSPOON et al., 2015	EUA	N=75.468 2000-2010	Masc: 69%; Fem: 31%	Maioria dos casos ocorreu na faixa etária de 50-69 anos (52%)	Tonsila: 23,1% Base da língua: 18,4% 2/3 anteriores da língua: 17,8% Gengiva/Palato/Outros: 15,9% Lábio: 9,1% Orofaringe: 8,1% Assoalho da boca: 7,7%	Não analisado	Não analisado	Não analisado
PAL et al., 2016	Índia	N=508 2013-2016	Masc:87,8% Fem: 12,2%	Maioria (76,4%) tinha 40 anos ou mais	Mucosa jugal: 50,4% Língua: 30,7% Região alveolar: 6,5% Lábio: 3,3% Palato: 4,5% Mandíbula: 3,1% Região do sulco bucal gengival: 1,4%	Todos os casos eram carcinoma de células escamosas oral	Não analisado	Não analisado
VILLAGÓMEZ-ORTIZ et al., 2016	México	N=45 2011-2013	Masc: 71,0% Fem: 29%	Mediana: 58 anos (39-92)	Laringe: 42,2% Língua: 26,7% Amígdala:8,9% Lábio:8,9% Assoalho da boca: 4,4% Palato duro:4,4%; Rebordo alveolar: 4,4%	Todos os casos eram de carcinoma espinocelular	I: 15,6% II: 22,2% III: 24,2% IV: 37,8%	Não analisado
FLORES-RUIZ et al., 2018	Espanha	N=45 1991-2011	Masc: 68,9% Fem: 31,1%	Média: 57 anos	Assoalho de boca: 31% Língua: 17,2% Maxila: 13,7% Trígono retromolar: 13,7% Outros: 24,1%	Carcinoma de células escamosas: 64,4% Carcinoma adenoide cístico: 6,6% Osteossarcoma: 6,6% Tumor de células gigantes: 6,6% Outros:15,5%	Não analisado	Cirurgia: 40% Cirurgia e radioterapia: 42,2% Cirurgia e quimioterapia: 4,4% Cirurgia, radioterapia e quimioterapia: 13,3%

BRASIL

ALVARENGA et al., 2008	Noroeste do estado de São Paulo	N=427 2000-2005	Masc: 86% Fem: 14%	Média: 61,77 anos Mínima: 30 anos Máxima: 94 anos	Cavidade oral: 35,4% Laringe: 31,1% Orofaringe: 16,1% Hipofaringe: 8,4% Nasofaringe: 1,9% Sítio primário desconhecido: 7,0%	Carcinoma espinocelular: 96,7% Linfoma não-Hodgkin: 0,69% Carcinoma indiferenciado: 0,69% Outros: 1,92%	Não analisado	Cirurgia + radioterapia: 33,3% Radioterapia: 28,1%
DAHER; PEREIRA; OLIVEIRA, 2008	Uberaba (SP)	N=101 1999-2003	Masc: 79,2% Fem: 20,8%	Média: 57,74	Língua: 33,66%; Assoalho bucal: 20,79%; Base de língua: 15,84%; Palato: 10,90%; Lábio: 6,3%; Gengiva: 1,98%; Outras partes e partes não especificadas da boca: 9,90%.	Todos os casos eram de carcinoma espinocelular	I e II: 25,52%; III: 31,63%; IV: 42,85%.	Não analisado
SOUZA; SAKAE; GUEDES, 2008	Tubarão (SC)	N=28 2002-2006	Masc: 92,85% Fem: 7,15%	Casos de cavidade oral: variou entre 39 e 77 anos (mediana de 60 anos). Casos de orofaringe: idade entre 42 e 75 anos (mediana de 55 anos).	Cavidade oral: 64,28% Orofaringe: 35,71%	Carcinoma de células escamosas: 96,4% Sarcoma: 3,6%	I: 7,14% II: 14,28% III: 21,42%. IV: 57,14%	Cirúrgico radical: 71,42% Não foram submetidos a qualquer procedimento cirúrgico; 21,42% Receberam tratamento paliativo: 7,15%

SANTOS et al., 2009	Alagoas	N=396 2000-2006	Masc: 62,70% Fem: 37,30%	Média: 61,95 anos	Assoalho de boca: 18,43% Gengiva: 2,78% Lábio: 9,85% Língua: 45,71% Mucosa jugal: 7,32% Palato duro: 9,10% Palato mole: 5,30% Região retromolar: 1,51%	Todos os casos eram de carcinoma espinocelular	I: 2,06% II: 57,04% III: 28,52% IV: 12,37%	Radioterapia: 47,68% Cirurgia: 24,74% Quimioterapia: 1,55% Cirurgia + radioterapia: 17,53% Cirurgia + quimioterapia: 2,06% Cirurgia + quimioterapia + radioterapia: 1,80% Radioterapia + quimioterapia: 4,64%
SILVA; LEÃO; SCARPEL, 2009	Salvador (BA)	N=178 Jun/Dez 2007	Pacientes com câncer em boca: Masc: 71,7%; Fem: 28,3%. Pacientes com câncer em orofaringe: Masc: 66,2%; Fem: 33,8%.	Pacientes com câncer em boca: variou entre 19-95 anos. Mediana: 58 anos. Pacientes com câncer em orofaringe: variou entre 34-93 anos. Mediana: 59 anos.	Câncer de boca: 63,48% Orofaringe: 36,52%	Não analisado	I: 5,9% II: 11,2% III: 14,7% IV: 68,2%	Nenhum: 35,4% Radioterapia + Quimioterapia: 27% Radioterapia: 12,9% Quimioterapia: 5,1% Cirurgia + Esvaziamento cervical (EC): 5,1% Cirurgia: 3,9% Cirurgia + EC + Radioterapia: 2,2% Cirurgia + Radioterapia: 1,7% Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia: 1,7% EC + Radioterapia: 1,7% Cirurgia + EC + Radioterapia + Quimioterapia: 1,1% EC: 1,1% EC + Radioterapia + Quimioterapia: 0,6% Cirurgia + EC + Quimioterapia: 0,6%

CASTRO; NARDI; DEDIVITIS, 2010	Santos (SP)	N=84 2002-2008	Pacientes com câncer de boca: Masc: 74%; Fem:26%. Pacientes com câncer de orofaringe: Masc: 88%; Fem: 12%.	Pacientes com câncer de boca: idade variou entre 44-91 anos (Mediana: 62 anos) Pacientes com câncer de orofaringe: idade variou entre 40-81 anos (Mediana: 58 anos)	Boca: 69,04% Orofaringe: 30,95%	Carcinoma espinocelular em boca: In situ: 5%; Grau I: 21%; Grau II: 72%; Grau III: 2%. Carcinoma espinocelular em orofaringe: In situ: 0%; Grau I: 8%; Grau II: 84%; Grau III: 8%.	Câncer de boca: <i>In situ</i> : 2% I: 12% II: 33% III: 27% IV: 26% Câncer de Orofaringe: <i>In situ</i> : 0% I: 0% II: 4% III: 38% IV: 58%	Todos os pacientes da amostra haviam sido submetidos à tratamento cirúrgico com e sem radioterapia
MELO et al., 2010	Juiz de Fora (MG)	N=101 2005-2007	Masc: 84,2% Fem: 15,8%	Média: 56,5 anos	Língua: 32,0% Orofaringe: 18,5% Assoalho da boca: 12,4% Palato: 8,2% Outros sítios: <5% em cada	Carcinoma de células escamosas: 99,01% Carcinossarcoma em glândula parótida: 0,99%	Não analisado	Não analisado
AVI et al., 2012	Barretos (SP)	N=292 Jan-Dez de 2008	Masc: 85,3%; Fem: 14,7%.	Média masculina: 60,9 anos; Média feminina: 63,3 anos.	Língua: 16,7%; Trígono retromolar: 9,3%; Mucosa labial: 9,2%; Assoalho bucal: 4,4%; Palato: 4,1%; Rebordo alveolar: 1,7%; Mucosa jugal: 0,3%; Não se aplica: 54,1%.	Carcinoma de células escamosas: 95,5%; Outras tipos histológicos: 4,5%.	I: 13,3%; II: 18,1%; III: 22,9%; IV: 45,5%.	Cirurgia: 17,8%; Radioterapia: 19,5%; Quimioterapia: 2,7%; Cirurgia + radioterapia: 10,6%; Radioterapia + Quimioterapia: 26,3%; Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia: 16,4%; Óbito antes do tratamento: 6,5%.

SANTOS et al., 2012	Maceió (AL)	N=50 2007-2008	Masc: 62% Fem: 38%	Média: 63 anos	Língua: 26% Regiões combinadas: 16% Região retromolar: 8% Assoalho bucal: 8% Palato: 6% Lábio inferior: 6% Orofaringe: 6%	Carcinoma de células escamosas: 92%	I: 14% II: 32% III: 24% IV: 30%	Radioterapia: 32,5% Cirurgia: 30%
SILVA et al., 2013	Salvador (BA)	N=171 2000-2006	Masc: 70,18%; Fem: 29,82.	Média de 64,02 anos	Língua: 25,15%; Língua e mais uma localização: 5,27%; Palato: 16,37%; Lábio: 9,94%; Rebordo gengival: 8,77%; Assoalho bucal: 4,68%; Mucosa jugal: 4,09%; Amígdala: 3,51; Outras localizações (laringe, mucosa nasal, cervical, glândulas salivares): 22,20%.	Carcinoma espinocelular: 81,87%; Carcinoma mucoepidermoide: 4,67%; Adenocarcinoma: 3,51%; Carcinoma epidermoide: 2,34%; Sarcomas: 1,16%; Outras lesões: 6,45%.	0: 1,75%; I: 11,7%; II: 17,54%; III: 22,22%; IV: 35,67%.	Não analisado
VOLKWEIS et al., 2014	Porto Alegre (RS)	N=73 2006-2013	Masc: 78,08% Fem: 21,92%	Média: 56,2 anos Mínima: 27 anos Máxima: 84 anos	Língua: 31,46% Assoalho bucal: 20,22% Palato mole: 15,73% Palato duro: 10,11% Mandíbula: 7,86% Mucosa jugal: 4,48% Lábio inferior: 3,37% Maxila: 3,37% Amígdala: 1, 12% Lábio superior: 1,12% Rebordo alveolar: 1,12%	Carcinoma espino- celular: 76,71% Linfoma não-Hodgkin: 4,10% Carcinoma de células basais de glândulas salivares: 1,36% Linfoma difuso de grandes células: 1,36% Sarcoma de Kaposi: 6,84% Carcinoma verrucoso: 2,73% Carcinoma adenóide cístico: 2,73% Carcinoma basocelular: 1,36% Adenocarcinoma:1,36% Neoplasia de origem vascular: 1,36%	Não analisado	Não analisado

MORO et al., 2018	Santa Maria (RS)	N=155 2004-2014	Masc: 87%; Fem: 13%.	Maioria (31%) tinha entre 50-59 anos	Língua: 28%; Outras partes da boca: 23%; Lábio: 20%; Orofaringe: 15%; Assoalho bucal: 14%.	Grau I: 36%; Grau II: 49%; Grau III: 12%; Não especificado: 3%.	Não analisado	Não analisado
-------------------	------------------	--------------------	-------------------------	--------------------------------------	--	--	---------------	---------------

Fonte: elaborado pelo próprio autor, 2020.

3. JUSTIFICATIVA

O câncer de cavidade oral e faringe é um problema de saúde pública no mundo, com elevadas taxas de incidência e mortalidade especialmente em regiões com elevada prevalência dos principais fatores de risco como tabagismo, consumo de álcool, HPV, entre outros. No Brasil, apesar dos avanços no controle do tabagismo, ainda existem desafios em relação aos demais fatores de risco para esta neoplasia, cuja incidência varia de 4,72/100.000 a 8,75/100.000 nos homens da região Norte. Essa região apresenta uma prevalência de tabagismo em pessoas com 18 anos ou mais de 13,4% (19,2% para homens e 8,0% para mulheres) e a do consumo de álcool (uma vez ou mais por semana) chega a 18,8%.

Sabe-se que o diagnóstico precoce eleva as chances de melhor prognóstico e as lesões precursoras das neoplasias de cavidade oral e faringe (queilose actínica, eritroplasia e leucoplasia) podem ser rastreadas pelo simples exame visual, realizado pelo cirurgião-dentista. Nesse sentido, as políticas públicas brasileiras da atenção básica e de média complexidade odontológicas têm atualmente focado na prevenção do câncer bucal. Entretanto, existem evidências na literatura científica que sugerem um grave retardo da primeira consulta ao diagnóstico, bem como à referência para tratamento, o que dificulta uma abordagem precoce do caso e limita as chances de sobrevivência dos pacientes. Apesar disso, ainda não existem estudos relativos ao perfil das neoplasias de boca e faringe na região Norte do Brasil.

Dessa maneira, o presente estudo tem como objetivo caracterizar o perfil clínico-epidemiológico do câncer de boca e faringe na região Norte do Brasil, visando contribuir para o conhecimento da realidade desta região sobre esta neoplasia, constituindo assim uma fonte de informações para o planejamento de ações de saúde pública e servir como base para comparação de futuras intervenções ligadas à prevenção, ao rastreamento e tratamento destas neoplasias na região.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e analisar os intervalos entre primeira consulta, diagnóstico e início de tratamento dos casos de câncer de cavidade oral e faringe atendidos nas unidades de referência dos estados da região Norte do Brasil de 2012 a 2015.

4.2 Específicos

1. Descrever as distribuições dos casos de câncer de cavidade oral e faringe na região Norte do Brasil entre 2012 e 2015, segundo as classificações da CID-O-3, UF, características sociodemográficas, clínicas e de tratamento.
2. Caracterizar a distribuição dos casos de câncer de cavidade oral e faringe do Norte do Brasil ao longo do período de estudo, segundo topografia, estadiamento ao diagnóstico, UF do RHC, e os tempos entre primeira consulta e diagnóstico, e entre o diagnóstico e início do tratamento.
3. Caracterizar a distribuição do tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico e entre o diagnóstico e o início do tratamento da população do estudo, segundo a topografia, estadiamento, primeiro tratamento e UF do RHC dos casos registrados na região Norte do Brasil.

5. MATERIAL E METÓDOS

5.1 Tipo do estudo

Trata-se de um estudo descritivo dos casos de câncer de cavidade oral e faringe atendidos em unidades de referência oncológica dos serviços públicos de saúde da região Norte do Brasil, registrados nas bases de dados dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC).

5.2 População do estudo

A população do estudo foi composta pelos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe (C01-C14, exceto C07, C08 e C11) (CID-O-3, 2000) registrados nos RHC da região Norte, atendidos no período de 2012 a 2015.

5.3 Procedimentos para coleta de dados

As informações sobre os casos de câncer, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), estão disponibilizadas nos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) das Unidades e Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS e CACONS) e estão disponíveis online por meio do IntegradorRHC (IRHC), que é um sistema web desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e pode ser acessado pelo link <<https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>>. Assim, essa foi a fonte de dados sobre as neoplasias de cavidade oral e faringe utilizada para o presente estudo.

5.3.1 Variáveis de estudo

Foram avaliadas neste estudo as variáveis oriundas da ficha RHC (BRASIL, 2010), classificadas em 3 tipos (variáveis demográficas e de estilo de vida; variáveis de caracterização do diagnóstico; e variáveis de caracterização da neoplasia e do tratamento) (Quadro 4).

Quadro 4. Variáveis analisadas no presente estudo.

Variável	Definição	Contínua	Categórica
Variáveis demográficas e de estilo de vida			
Idade	Idade no dia da primeira consulta (em anos)		<40 40-49 50-59

			≥60
Sexo			- Masculino - Feminino
Raça/cor da pele	Cor da pele auto referida		- Branca - Parda - Preta - Outras
Escolaridade	Grau de instrução do paciente na época da matrícula		- Nenhuma - Nível fundamental - Nível médio - Nível superior (níveis completos ou incompletos)
Unidade da Federação de residência do paciente	Estado de residência permanente do paciente		- Cada um dos 26 estados e Distrito Federal
Unidade da Federação do RHC informante	Estado do RHC informante do caso		- Cada um dos 26 estados e Distrito Federal
Estado conjugal atual	Indicador da atividade sexual do paciente		- Com companheiro(a) - Sem companheiro(a)
Histórico familiar de câncer			- Sim - Não
Consumo de bebida alcoólica	Consumo habitual (mais que três vezes por semana).		- Nunca - Ex-consumidor - Sim
Tabagismo	Todos os tipos de tabagismo (cigarro, cigarrilha,		- Nunca - Ex-consumidor - Sim

	charuto, cachimbo e mascar).		
Variáveis de caracterização do diagnóstico			
Origem do encaminhamento			<ul style="list-style-type: none"> - SUS - Não SUS - Veio por conta própria
Clínica do 1º atendimento	Clínica responsável pela matrícula e atendimento inicial ao paciente no hospital onde está instalado o RHC		<ul style="list-style-type: none"> - Cabeça e pescoço - Oncologia clínica - Radioterapia - Outras
Clínica de início do tratamento no hospital	Identificação da clínica onde efetivamente foi iniciado o tratamento antineoplásico do paciente no hospital do RHC		<ul style="list-style-type: none"> - Cabeça e pescoço - Cirurgia geral - Odontologia - Oncologia cirúrgica - Oncologia clínica - Radioterapia - Outras
Data da 1ª consulta no hospital	Data de atendimento do paciente pelo serviço responsável pelo seu tratamento (primeiro contato do paciente com o médico que inicia seu processo diagnóstico ou terapêutico no hospital)	DD/MM/AAAA	

Data do diagnóstico	Data da confirmação anatomopatológica do tumor, quando se tem a certeza do diagnóstico.	DD/MM/AAAA	
Diagnóstico e tratamento anteriores	Permite avaliar se o Hospital tem funcionado como centro de referência ou se atua também como unidade de diagnóstico		<ul style="list-style-type: none"> - Sem Diag./Sem Trat. - Com Diag./Sem Trat. - Com Diag./Com Trat. - Outros
Base do diagnóstico do tumor	Dentre os exames, qual foi o mais importante para se chegar ao diagnóstico do tumor		<ul style="list-style-type: none"> - Clínica - Pesquisa clínica - Exame por imagem - Marcadores tumorais - Citologia - Histologia da metástase - Histologia do tumor primário
<i>Variáveis de caracterização da neoplasia e do tratamento</i>			
Topografia (CID-O-3)	Localização primária do tumor		C01-C14 (para a análise, foram excluídos C07, C08 e C11)
Tipo histológico	O tipo de célula que forma o tumor		<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de células escamosas - Adenocarcinoma - Outros

Segundo tumor primário			<ul style="list-style-type: none"> - Sim - Não - Duvidoso
Estadiamento clínico antes do tratamento	Estadiamento Clínico do tumor por ocasião da primeira consulta do paciente no Hospital		<ul style="list-style-type: none"> - Estádio 0 - Estádio I - Estádio II - Estádio III - Estádio IV
Data do início do 1º tratamento específico para o tumor, no hospital	Data de efetivo início da terapêutica	DD/MM/AAAA	
Primeiro tratamento recebido no hospital			<ul style="list-style-type: none"> - Nenhum - Cirurgia - Radioterapia - Quimioterapia - Outros
Protocolo de tratamento			<ul style="list-style-type: none"> - Nenhum - Cirurgia isolada - Cirurgia + Radioterapia e/ou Quimioterapia - Radioterapia isolada - Quimioterapia isolada - Outros
Status ao final do 1º tratamento			<ul style="list-style-type: none"> - Remissão completa - Remissão parcial - Doença estável

			<ul style="list-style-type: none"> - Doença em progressão - Suporte terapêutico oncológico - Óbito
--	--	--	---

Fonte: elaborado pelo próprio autor, 2020.

Nas análises dos tempos entre primeira consulta – diagnóstico – início do tratamento, foram calculados os intervalos de tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico e entre o diagnóstico e início do tratamento para os casos que chegaram às instituições do RHC sem diagnóstico e sem tratamento. Foi também calculado o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, tanto para os casos que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento como para os que chegaram com diagnóstico e sem tratamento. Foram excluídos aqueles com datas incoerentes em relação a esse fluxo, aqueles que apresentavam a informação do tratamento ignorada e os que não receberam nenhum tratamento. Ademais, o tempo entre o diagnóstico e o tratamento foi estratificado em ≤ 60 dias e >60 dias para avaliar o cumprimento da Lei Nº 12.732 de 22 de novembro de 2012 (BRASIL, 2012), que dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início de até 60 dias contados a partir do dia em que o diagnóstico for firmado.

5.4 Análise estatística

Optou-se por utilizar no presente estudo apenas os casos analíticos, que são os casos cujos planejamento e realização do tratamento foram realizados no hospital e que são alvo prioritário da análise dos RHC. Assim, inicialmente, foi realizada uma análise descritiva exploratória de todos os casos analíticos de câncer de cavidade oral, glândulas salivares e faringe (C01-C14) com descrição da distribuição das variáveis topografia (CID-O-3) e UF do RHC na população de estudo, estratificada segundo sexo e sítio de acometimento (cavidade oral, faringe, glândula parótida, outras glândulas salivares e todos os sítios agrupados).

A partir desses casos, foram selecionados para a análise somente os casos de câncer de cavidade oral (C01-C06) e de faringe (C09, C10, C12-C14), sendo excluídos os casos de glândulas salivares (C07 e C08) e de nasofaringe (C11), uma vez que a etiologia dessas neoplasias diverge da etiologia dos casos de cavidade oral e faringe, seguindo a literatura nacional e internacional (GUHA, N. et al.; 2007; ANAYA-SAAVEDRA et al., 2008; JANSEN et al., 2018; BROWN; CHECK; DEVESA, 2012; WEATHERSPOON et al., 2015; PEREA et al., 2018).

Os casos selecionados foram estratificados de acordo com o sexo e o sítio de acometimento (cavidade oral, faringe, e ambos agrupados). Esses casos foram avaliados segundo as características sociodemográficas e de estilo de vida, do diagnóstico, características das neoplasias, e do tipo de tratamento. Todas essas variáveis foram categorizadas e analisadas por meio do teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, com nível de significância de 5%. Foram também criadas duas tabelas para caracterização dos estadiamentos (uma para os casos de câncer de cavidade oral e outra para os casos de faringe), estratificando-se os casos por sexo e estadiamento, e aplicando-se o teste qui-quadrado com significância de 5%.

Para a caracterização da distribuição ao longo do período de estudo dos casos, foram avaliadas as distribuições por sítio, estadiamento ao diagnóstico, UF do RHC, e tempos entre 1ª consulta e diagnóstico e entre diagnóstico e início do tratamento, segundo ano de atendimento (2012, 2013, 2014 e 2015), aplicando-se o teste Qui-quadrado com significância de 5%.

Para a análise dos tempos entre primeira consulta – diagnóstico – início do tratamento, foi efetuada uma análise dos casos que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento, seguida da análise dos casos que chegaram com diagnóstico e sem tratamento (para esse segundo grupo, não foi feita análise do tempo entre primeira consulta e diagnóstico). As variáveis de tempo foram analisadas de forma contínua por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão), além dos testes não-paramétricos U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Em seguida, essas variáveis foram categorizadas (≤ 15 dias, 16-30 dias e > 30 dias para o tempo entre primeira consulta e diagnóstico e ≤ 60 dias e > 60 dias para o tempo entre diagnóstico e início do tratamento) e o teste Qui-quadrado foi utilizado para avaliar as

diferenças entre as proporções. Para todos esses testes, foi considerado nível de significância de 5%.

Ainda, uma matriz com o número absoluto de casos analíticos segundo UF do RHC informante versus UF de residência dos casos foi construída, sendo calculada a proporção de casos residentes na própria UF de atendimento.

Foi utilizado o software IBM SPSS Statistics® versão 20.0 em todas as análises estatísticas.

5.5 Aspectos éticos

O presente estudo cumpre as exigências da Resolução Nº 466/12 e suas complementares, utilizando um banco de dados não nominal e de acesso público, disponibilizado online (IRHC) pelo Ministério da Saúde do Brasil. Portanto, esta pesquisa dispensa a apreciação e autorização de Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

6. RESULTADOS

Os casos de câncer de cavidade oral e faringe (C01-C14) registrados entre 2012 e 2015 nos RHC dos estados da região Norte consistiram em 1441 casos (com exceção de Roraima, que foi o único estado a não registrar nenhum caso nesse período). Destes, 975 (67,7%) casos eram analíticos. A Tabela 1 exibe as frequências dos casos analíticos de cada sítio por sexo, segundo o CID-O-3 e o estado de registro. De acordo com essa tabela, nota-se que a maior parte dos casos de todos os sítios agrupados são em pacientes homens (71,7%), com significância estatística ($p=0,003$), sendo os casos de orofaringe (C10) os mais incidentes (19,2%) entre eles e os de outras partes e partes não especificadas da língua (C02) os mais incidentes (16,3%) entre as mulheres. Com relação à distribuição dos casos por estado, o Pará aparece com o maior número de registros, tanto em homens (34,2%) quanto em mulheres (37,3%).

Excluindo-se os casos de câncer de glândula parótida (C07), outras glândulas salivares maiores e as não especificadas (C08) e nasofaringe (C11), a população selecionada para o presente estudo correspondeu a 818 casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe (C01-C14, exceto C07, C08 e C11), sendo 522 casos de câncer de cavidade oral (C01-C06) e 296 de faringe (C09-C14, exceto C11).

Tabela 1 – Distribuição dos casos analíticos de câncer de boca e faringe (C01-C14), segundo o CID-O-3 e estado informante, na região Norte do Brasil de 2012 a 2015

VARIÁVEIS	CAVIDADE ORAL (C01-C06)		FARINGE (C09-C14)						GLÂNDULA PARÓTIDA (C07)		OUTRAS GLÂNDULAS SALIVARES (C08)		CAVIDADE ORAL, GLÂNDULAS SALIVARES E FARINGE (C01-C14)	
	Homem	Mulher	OROFARINGE (C09, C10, C14)		NASOFARINGE (C11)		HIPOFARINGE (C12, C13)		Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
N (%)	362(100,0)	160(100,0)	182(100,0)	52(100,0)	52(100,0)	27(100,0)	54(100,0)	8 (100,0)	31(100,0)	18(100,0)	18 (100)	11(100,0)	699(100,0)	276(100,0)
Topografia														
C01	61 (16,9)	17 (10,6)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	61 (8,7)	17 (6,2)
C02	118 (32,6)	45 (28,1)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	118 (16,9)	45 (16,3)
C03	10 (2,8)	8 (5,0)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	10 (1,4)	8 (2,9)
C04	58 (16,0)	22 (13,8)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	58 (8,3)	22 (8,0)
C05	53 (14,6)	38 (23,8)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	53 (7,6)	38 (13,8)
C06	62 (17,1)	30 (18,8)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	62 (8,9)	30 (10,9)
C07	–	–	–	–	–	–	–	–	31(100,0)	18(100,0)	–	–	31 (4,4)	18 (6,5)
C08	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	18 (100)	11(100,0)	18 (2,6)	11 (4,0)
C09	–	–	38 (20,9)	15 (28,8)	–	–	–	–	–	–	–	–	38 (5,4)	15 (5,4)
C10	–	–	134 (73,6)	33 (63,5)	–	–	–	–	–	–	–	–	134 (19,2)	33 (12,0)
C11	–	–	–	–	52(100,0)	27(100,0)	–	–	–	–	–	–	52 (7,4)	27 (9,8)
C12	–	–	–	–	–	–	4 (7,4)	0 (0,0)	–	–	–	–	4 (0,6)	0 (0,0)
C13	–	–	–	–	–	–	50(92,6)	8 (100,0)	–	–	–	–	50 (7,2)	8 (2,9)
C14	–	–	10 (5,5)	4 (7,7)	–	–	–	–	–	–	–	–	10 (1,4)	4 (1,4)
p-valor	0,051		0,360		–		1,000		–		–		0,003	
ESTADOS*	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
AC	11 (3,0)	6 (3,8)	6 (3,3)	2 (3,8)	3 (5,8)	5 (18,5)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	21 (3,0)	16 (5,8)
AM	82 (22,7)	25 (15,6)	49 (26,9)	11 (21,2)	12 (23,1)	6 (22,2)	3 (5,6)	1 (12,5)	6 (19,4)	3 (16,7)	2 (11,1)	0 (0,0)	154(22,0)	46 (16,7)
AP	11 (3,0)	2 (1,2)	8 (4,4)	4 (7,7)	1 (1,9)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	21 (3,0)	9 (3,3)
PA	144 (39,8)	76 (47,5)	40 (22,0)	11 (21,2)	17 (32,7)	6 (22,2)	19 (35,2)	3 (37,5)	11 (35,5)	4 (22,2)	8 (44,4)	3 (27,3)	239(34,2)	103(37,3)
RO	61 (16,9)	19 (11,9)	43 (23,6)	15 (28,8)	10 (19,2)	3 (11,1)	21 (38,9)	3 (37,5)	2 (6,5)	3 (16,7)	7 (38,9)	1 (9,1)	144(20,6)	44 (15,9)
TO	53 (14,6)	32 (20,0)	36 (19,8)	9 (17,3)	9 (17,3)	6 (22,2)	10 (18,5)	1 (12,5)	11 (35,5)	6 (33,3)	1 (5,6)	4 (36,4)	120(17,2)	58 (21,0)
p-valor	0,088		0,849		0,455		0,935		0,316		0,027		0,046	

*O estado de Roraima (RR) não apresentou nenhum caso no período de estudo.

A amostra do estudo foi caracterizada segundo as variáveis sociodemográficas e estilo de vida, por sítio e sexo (Tabela 2). Observou-se uma maior frequência de casos de cavidade oral (n=522) do que de faringe (n=296). A frequência dessas neoplasias foi maior entre os homens, tanto para câncer de cavidade oral (69,3%) quanto para câncer de faringe (79,7%).

Dentre os casos de câncer de cavidade oral nos homens, foi verificado que apresentam em sua maioria idade igual ou maior que 60 anos (44,2%), cor de pele autodeclarada como parda (76,4%), vivem com companheira (54,0%) e com escolaridade de nível fundamental (60,6%). Com relação às mulheres, a maioria também tem idade igual ou maior que 60 anos (52,2%), apresenta cor parda (82,2%) e tem escolaridade de nível fundamental (65,0%), diferindo dos homens significativamente ($p=0,008$) apenas na variável estado civil, em que 59,1% vive sem companheiro.

Em relação aos casos de câncer de faringe nos homens, a maior frequência ocorreu em casos com idade igual ou superior a 60 anos (49,6%), cor da pele parda (70,4%), com escolaridade de nível fundamental (68%) e que viviam com companheira (59,1%). As mulheres apresentaram o mesmo padrão de distribuição para todas essas variáveis, sendo em sua maioria idosa (40,7%), parda (84,3%), com nível fundamental de escolaridade (62%) e vivendo com companheiro (51,9%).

Dentre os casos de câncer de cavidade oral, os homens apresentaram uma frequência de consumo atual de álcool (42,9%) e tabaco (42,4%) estatisticamente maior em relação às mulheres (24,4% e 32,3%, respectivamente); enquanto as mulheres apresentaram uma frequência estatisticamente maior de não consumo de álcool (58,8% vs 15,3%) e tabaco (33,1 vs 17,2%). Semelhantemente, entre os casos de câncer de faringe, a frequência de etilismo diferiu estatisticamente entre homens (43,8%) e mulheres (25,6%). O mesmo padrão foi observado para o consumo de tabaco entre homens (42,9%) e mulheres (36,2%), mas sem significância estatística.

Tabela 2 – Distribuição das características sociodemográficas e de estilo de vida dos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte do Brasil de 2012 a 2015

VARIÁVEIS	CAVIDADE ORAL (C01-C06)			FARINGE (C09-14, exceto C11)			CAVIDADE ORAL E FARINGE (C01-14, exceto C07, C08 e C11)		
	Homem	Mulher	P-valor	Homem	Mulher	P-valor	Homem	Mulher	P-valor
*N (%)	362 (100,0)	160 (100,0)		236 (100,0)	60 (100,0)		598 (100,0)	220 (100,0)	
Idade									
<40	21 (5,8)	15 (9,4)		9 (3,8)	4 (6,8)		30 (5,0)	19 (8,7)	
40 - 49	59 (16,3)	23 (14,5)	0,062	40 (16,9)	13 (22,0)	0,491	99 (16,6)	36 (16,5)	0,108
50 - 59	122(33,7)	38 (23,9)		70 (29,7)	18 (30,5)		192(32,1)	56 (25,7)	
≥60	160(44,2)	83 (52,2)		117(49,6)	24 (40,7)		277 (46,3)	107 (49,1)	
Cor da pele									
Branca	50 (15,9)	18 (13,3)		40 (20,4)	5 (9,8)		90(17,6)	23 (12,4)	
Parda	240(76,4)	111(82,2)	0,482	138(70,4)	43 (84,3)	0,121	378(74,1)	154(82,8)	0,101
Preta	23 (7,3)	6 (4,4)		17 (8,7)	2 (3,9)		40 (7,8)	8 (4,3)	
Outras	1 (0,3)	0 (0,0)		1 (0,5)	1 (2,0)		2 (0,4)	1 (0,5)	
Estado Civil									
Com companheiro(a)	183(54,0)	61 (40,9)	0,008	127(59,1)	28 (51,9)	0,337	310(56,0)	89 (43,8)	0,003
Sem companheiro(a)	156(46,0)	88 (59,1)		88(40,9)	26 (48,1)		244(44,0)	114(56,2)	
Escolaridade									
Nenhuma	75 (22,9)	38 (26,6)		29 (14,9)	11 (22,0)		104(20,0)	49 (25,4)	
Fundamental ^a	198 (60,6)	93 (65,0)	0,080	132(68,0)	31 (62,0)	0,572	330(63,3)	124(64,2)	0,059
Nível médio ^a	45 (13,8)	8 (5,6)		25 (12,9)	5 (10,0)		70 (13,4)	13 (6,7)	
Nível superior ^a	9 (2,8)	4 (2,8)		8 (4,1)	3 (6,0)		17 (3,3)	7 (3,6)	
Histórico familiar de câncer									
Sim	75 (36,4)	34 (41,0)	0,470	60 (39,7)	16 (47,1)	0,433	135(37,8)	50 (42,7)	0,344
Não	131(63,6)	49 (59,0)		91 (60,3)	18 (52,9)		222(62,2)	67 (57,3)	
Consumo de bebida alcoólica									
Nunca	42 (15,3)	70 (58,8)	<0,001	38 (19,6)	20 (46,5)	0,001	80 (17,1)	90 (55,6)	<0,001
Ex-consumidor	115(41,8)	20 (16,8)		71 (36,6)	12 (27,9)		186 (39,7)	32 (19,8)	
Sim	118(42,9)	29 (24,4)		85 (43,8)	11 (25,6)		203 (43,3)	40 (24,7)	
Consumo de tabaco									
Nunca	52 (17,2)	44 (33,1)	0,001	30 (14,3)	13 (27,7)	0,085	82 (16,0)	57 (31,7)	<0,001
Ex-consumidor	122(40,4)	46 (34,6)		90(42,9)	17 (36,2)		212 (41,4)	63 (35,0)	
Sim	128(42,4)	43 (32,3)		90(42,9)	17 (36,2)		218 (42,6)	60 (33,3)	

*Os totais podem variar devido aos *missings*.

Missings por variável: Idade (N=2; 0,2%); Cor da pele (N=122; 14,9%); Estado civil (N=61; 7,5%); Escolaridade (N=104; 12,7%); Histórico familiar de câncer (N=344; 42,1%); Consumo de bebida alcoólica (N=187; 22,9%); Consumo de tabaco (N=126; 15,4%).

^aEscolaridade completa ou incompleta.

A Tabela 3 descreve as características do diagnóstico e encaminhamento dos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe na região Norte do Brasil. A principal origem do encaminhamento dos casos de cavidade oral e faringe foi o SUS, tanto para os homens (86,3%) quanto para as mulheres (90,6%); enquanto a principal clínica de tratamento foi a de cabeça e pescoço, tanto para homens (40,4%) quanto para mulheres (38,7%). A maioria dos homens (57,3%) e das mulheres (54,7%) chegaram à unidade de tratamento com diagnóstico e sem tratamento. Quase a totalidade dos casos tiveram como método de diagnóstico a histologia do tumor primário (95,1% entre os homens e 98,2% entre as mulheres).

Tabela 3 - Caracterização do diagnóstico dos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte de 2012 a 2015

VARIÁVEIS	CAVIDADE ORAL (C01-C06)			FARINGE (C09-14, exceto C11)			CAVIDADE ORAL E FARINGE (C01-14, exceto C07, C08 e C11)		
	Homem	Mulher	p-valor	Homem	Mulher	P-valor	Homem	Mulher	p-valor
*N (%)	362 (100,0)	160 (100,0)		236 (100,0)	60 (100,0)		598 (100,0)	220 (100,0)	
Origem do encaminhamento									
SUS	302(86,5)	139(90,3)	0,279	196(86,0)	53(91,4)	0,517	498(86,3)	192(90,6)	0,161
Não SUS	43 (12,3)	15 (9,7)		31 (13,6)	5 (8,6)		74 (12,8)	20 (9,4)	
Veio por conta própria	4 (1,1)	0 (0,0)		1 (0,4)	0 (0,0)		5 (0,9)	0 (0,0)	
Clínica do 1º atendimento									
Cabeça e pescoço	236(65,4)	95(59,4)	0,253	135(57,2)	30(50,0)	0,761	371(62,1)	125(56,8)	0,282
Oncologia clínica	63 (17,5)	28 (17,5)		54 (22,9)	17(28,3)		117(19,6)	45 (20,5)	
Radioterapia	18 (5,0)	7 (4,4)		20 (8,5)	6(10,0)		38 (6,4)	13(5,9)	
Outros	44 (12,2)	30 (18,8)		27 (11,4)	7(11,7)		71 (11,9)	37 (16,8)	
Clínica de início do tratamento									
Cabeça e pescoço	152(42,5)	64 (40,5)		87 (37,3)	20(33,9)		239(40,4)	84 (38,7)	
Cirurgia Geral	5 (1,4)	8 (5,1)	0,095	1 (0,4)	0 (0,0)	0,488	6 (1,0)	8 (3,7)	0,035
Odontologia	2 (0,6)	1 (0,6)		0 (0,0)	0 (0,0)		2 (0,3)	1 (0,5)	
Oncologia cirúrgica	16 (4,5)	9 (5,7)		11 (4,7)	3 (5,1)		27 (4,6)	12 (5,5)	
Oncologia clínica	92(25,7)	37 (23,4)		60 (25,8)	17(28,8)		152(25,7)	54 (24,9)	
Radioterapia	88(24,6)	34 (21,5)		67 (28,8)	14(23,7)		155(26,2)	48 (22,1)	
Outras	3 (0,8)	5 (3,2)		7 (3,0)	5 (8,5)		10 (1,7)	10 (4,6)	
Diagnóstico/tratamento anteriores									
Sem Diag./Sem Trat.	121(34,4)	56 (35,7)	0,768	73 (32,2)	20(35,1)	0,894	194(33,5)	76 (35,5)	0,833
Com Diag./Sem Trat.	201(57,1)	85 (54,1)		131(57,7)	32(56,1)		332(57,3)	117(54,7)	
Com Diag./Com Trat.	29 (8,2)	16 (10,2)		23 (10,1)	5 (8,8)		52 (9,0)	21 (9,8)	
Outros ^a	1 (0,3)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		1 (0,2)	0 (0,0)	
Base do diagnóstico do tumor									
Clínica	1 (0,3)	0 (0,0)		1 (0,4)	0 (0,0)		2 (0,3)	0 (0,0)	
Pesquisa clínica	1 (0,3)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		1 (0,2)	0 (0,0)	
Exame por imagem	6 (1,7)	1 (0,6)	0,887	8 (3,4)	1 (1,7)	0,659	14 (2,4)	2 (0,9)	0,0584
Marcadores tumorais	1 (0,3)	0 (0,0)		2 (0,9)	0 (0,0)		3 (0,5)	0 (0,0)	
Citologia	3 (0,8)	1 (0,6)		0 (0,0)	0 (0,0)		3 (0,5)	1 (0,5)	
Histologia da Metástase	2 (0,6)	1 (0,6)		4 (1,7)	0 (0,0)		6 (1,0)	1 (0,5)	
Histologia do tumor primário	347(96,1)	157(98,1)		217(93,5)	59(98,3)		564(95,1)	216(98,2)	

*Os totais podem variar devido aos *missings*.

Missings por variável: Origem do encaminhamento (N=29; 3,5%); Clínica do 1º atendimento (N=1; 0,1%); Clínica de início do tratamento (N=10; 1,2%); Diagnóstico/tratamento anteriores (N=25; 3,1%); Base do diagnóstico do tumor (N=5; 0,6%).

^aPacientes que não se enquadram nas situações anteriores.

As características das neoplasias e do tratamento implementado nos casos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte estão descritas na Tabela 4. De acordo com essa tabela, mais de 70% dos casos de câncer de cavidade oral são de células escamosas para ambos os sexos, enquanto para o câncer de faringe, esse tipo histológico corresponde a mais de 80% dos casos. Mais de 50% dos casos de câncer de cavidade oral foram diagnosticados em estadiamento IV para ambos os sexos, enquanto 78,6% dos casos de câncer de faringe em homens e 65,5% dos casos de câncer de faringe em mulheres foram diagnosticados em estágio IV.

O primeiro tratamento mais frequente para os casos de câncer de cavidade oral foi a cirurgia (homens: 37,4%; mulheres: 41,2%); enquanto nos casos de câncer de faringe foi a radioterapia (homens: 33,5%; mulheres: 26,7%) e a quimioterapia (homens 25,8% e mulheres: 26,7%) (tabela 4). O protocolo de tratamento mais implementado para as neoplasias estudadas foi a cirurgia combinada à radioterapia e/ou quimioterapia tanto em homens (cavidade oral: 44,6%; faringe: 44,9%) quanto em mulheres (cavidade oral: 35,6%; faringe: 53,3%) (tabela 4).

Com relação ao *status* da doença ao final do primeiro tratamento (Tabela 4), foi verificado que 38% dos homens e 37,9% das mulheres com câncer de cavidade oral apresentavam doença estável; e 27,4% dos homens e 25% das mulheres apresentavam doença em progressão. Entre os homens com câncer de faringe, 29,4% apresentaram doença estável e 30,9% apresentavam doença em progressão. Já entre as mulheres com câncer de faringe, 34,5% apresentavam doença estável ao final do 1º tratamento e 36,4% apresentavam doença em progressão. Menos de 9% dos casos de câncer de cavidade oral e faringe apresentaram remissão completa após o 1º tratamento.

Tabela 4 – Distribuição das características clínicas e do tratamento dos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte de 2012 a 2015

VARIÁVEIS	CAVIDADE ORAL (C01-C06)			FARINGE (C09-14, exceto C11)			CAVIDADE ORAL E FARINGE (C01-14, exceto C07, C08 e C11)		
	Homem	Mulher	p-valor	Homem	Mulher	p-valor	Homem	Mulher	p-valor
*N (%)	362 (100,0)	160 (100,0)		236 (100,0)	60 (100,0)		598 (100,0)	220 (100,0)	
Tipo histológico									
Carcinoma de células escamosas	315 (87,0)	118 (73,8)	0,001	199 (84,3)	48 (80,0)	0,476	514 (86,0)	166 (75,5)	0,001
Adenocarcinoma	3 (0,8)	3 (1,9)		1 (0,4)	1 (1,7)		4 (0,7)	4 (1,8)	
Outros	44 (12,2)	39 (24,4)		36 (15,3)	11 (18,3)		80 (13,4)	50 (22,7)	
Segundo tumor primário									
Sim	352(97,2)	152 (95,0)	0,334	225 (95,3)	57 (95,0)	0,797	577 (96,5)	209 (95,0)	0,306
Não	6 (1,7)	6 (3,8)		5 (2,1)	2 (3,3)		11 (1,8)	8 (3,6)	
Duvidoso	4 (1,1)	2 (1,2)		6 (2,5)	1 (1,7)		10 (1,7)	3 (1,4)	
Estadiamento clínico									
0	2 (1,0)	1 (1,1)		2 (1,8)	0 (0,0)		4 (1,3)	1 (0,8)	
I	15 (7,4)	10 (10,8)	0,829	1 (0,9)	1 (3,4)	0,162	16 (5,1)	11 (9,0)	0,582
II	32 (15,8)	14 (15,1)		8 (7,1)	1 (3,4)		40 (12,7)	15 (12,3)	
III	46 (22,7)	17 (18,3)		13 (11,6)	8 (27,6)		59 (18,7)	25 (20,5)	
IV	108 (53,2)	51 (54,8)		88 (78,6)	19 (65,5)		196 (62,2)	70 (57,4)	
1º tratamento recebido									
Nenhum	9 (2,5)	5 (3,1)		5 (2,1)	1 (1,7)		14 (2,3)	6 (2,7)	
Cirurgia (CRG)	135 (37,4)	66 (41,2)	0,809	49 (20,8)	11 (18,3)	0,590	184 (30,8)	77 (35,0)	0,650
Radioterapia (RxT)	95 (26,3)	37 (23,1)		79 (33,5)	16 (26,7)		174 (29,1)	53 (24,1)	
Quimioterapia(QT)	80 (22,2)	37 (23,1)		61 (25,8)	16 (26,7)		141 (23,6)	53 (24,1)	
Outros	42 (11,6)	15 (9,4)		42 (17,8)	16 (26,7)		84 (14,1)	31 (14,1)	
Protocolo de tratamento									
Nenhum	9 (2,5)	5 (3,1)		5 (2,1)	1 (1,7)		14 (2,3)	6 (2,7)	
CRG isolada	60 (16,6)	34 (21,2)		14 (5,9)	1 (1,7)		74 (12,4)	35 (15,9)	
CRG + RxT e/ou QT	161 (44,6)	57 (35,6)	0,450	106 (44,9)	32 (53,3)	0,513	267 (44,7)	89 (40,5)	0,770
RxT isolada	38 (10,5)	22 (13,8)		28 (11,9)	5 (8,3)		66 (11,1)	27 (12,3)	
QT isolada	35 (9,7)	17 (10,6)		26 (11,0)	4 (6,7)		61 (10,2)	21 (9,5)	
Outros	58 (16,1)	25 (15,6)		57 (24,2)	17 (28,3)		115 (19,3)	42 (19,1)	
Status ao final do 1º tratamento^a									
Remissão completa	4 (1,3)	11 (8,3)		4 (2,1)	1 (1,8)		8 (1,6)	12 (6,4)	
Remissão parcial	10 (3,3)	8 (6,1)		4 (2,1)	0 (0,0)		14 (2,8)	8 (4,3)	
Doença estável	115 (38,0)	50 (37,9)	0,004	57 (29,4)	19 (34,5)	0,595	172 (34,6)	69 (36,9)	0,006
Doença em progressão	83 (27,4)	33 (25,0)		60 (30,9)	20 (36,4)		143 (28,8)	53 (28,3)	
Suporte terapêutico oncológico	5 (1,7)	3 (2,3)		4 (2,1)	2 (3,6)		9 (1,8)	5 (2,7)	
Óbito	86 (28,4)	27 (20,5)		65 (33,5)	13 (23,6)		151 (30,4)	40 (21,4)	

*Os totais podem variar devido aos *missings*.

Missings por variável: Estadiamento clínico (N=381; 46,6%); 1º tratamento recebido (N=1; 0,1%); Protocolo de tratamento (N=1; 0,1%); Status ao final do 1º tratamento (N=134; 16,4%).

^aApenas os casos que receberam tratamento.

A Tabela 5 apresenta a distribuição dos casos de câncer de cavidade oral e faringe ao longo dos anos de estudo. Entre 2012-2015 observou-se uma distribuição semelhante ao longo dos anos dos casos de câncer de cavidade oral e faringe, com maior frequência de casos de cavidade oral em 2012 (66,8%) e menor frequência observada em 2014 (57,9%). As distribuições das frequências dos casos de câncer de cavidade oral e faringe não variaram ao longo do tempo, segundo o estadiamento.

O Pará aparece como o estado da região Norte que mais registrou casos de câncer de cavidade oral e faringe em todos os anos do estudo, exceto em 2014, no qual Rondônia foi o estado com mais casos registrados (30,0%). Observou-se ainda que em 2014, Rondônia duplicou o número de registros em relação ao ano anterior (2013), quando havia registrado 14,4% dos casos da região Norte (Tabela 5).

Além disso, também foi observado um aumento anual da proporção de casos diagnosticados em até 15 dias (43,0% em 2012, 46,7% em 2013, 56,9% em 2014 e 57,6% em 2015), embora sem significância estatística. Já sobre o tempo entre diagnóstico e início do tratamento, observou-se uma tendência oscilatória entre as proporções anuais de casos com início do tratamento em até 60 dias após o diagnóstico, com frequências variando de 49,7% em 2012, subindo para 56,1% em 2014 e retornando para 49,3% em 2015. Observou-se ainda que apenas em 2014, mais de 50% dos casos receberam tratamento em até 60 dias (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte do Brasil, segundo os anos de estudo (2012-2015).

Ano	2012	2013	2014	2015	Teste X² p-valor
N* (%)	199(100,0)	229 (100,0)	140 (100,0)	250 (100,0)	
VARIÁVEIS					
Sítio da neoplasia					
Cavidade oral (C01-C06)	133 (66,8)	148 (64,6)	81 (57,9)	160 (64,0)	0,391
Faringe (C09-C14, exceto C11)	66 (33,2)	81 (35,4)	59 (42,1)	90 (36,0)	
Estadiamento					
0	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	3 (2,3)	0,498
I	7 (6,4)	8 (5,8)	1 (1,6)	11 (8,5)	
II	14 (12,8)	15 (10,9)	5 (8,2)	21 (16,2)	
III	21 (19,3)	29 (21,2)	12 (19,7)	22 (16,9)	
IV	67 (61,5)	83 (60,6)	43 (70,5)	73 (56,2)	
UF da Unidade Hospitalar					
AC	6 (3,0)	12 (5,2)	4 (2,9)	4 (1,6)	<0,001
AM	45 (22,6)	50 (21,8)	39 (27,9)	37 (14,8)	
AP	5 (2,5)	4 (1,7)	7 (5,0)	9 (3,6)	
PA	83 (41,7)	92 (40,2)	22 (15,7)	96 (35,8)	
RO	18 (9,0)	33 (14,4)	42 (30,0)	69 (27,6)	
TO	42 (21,1)	38 (16,6)	26 (18,6)	35 (14,0)	
Tempo entre 1^a consulta e diagnóstico^a					
≤15 dias	34 (43,0)	28 (46,7)	37 (56,9)	38 (57,6)	0,500
16-30 dias	15 (19,0)	13 (21,7)	12 (18,5)	11 (16,7)	
>30 dias	30 (38,0)	19 (31,7)	16 (24,6)	17 (25,8)	
Tempo entre diagnóstico e tratamento^b					
≤60 dias	83 (49,7)	72 (40,4)	64 (56,1)	109 (49,3)	0,060
>60 dias	84 (50,3)	106 (59,6)	50 (43,9)	112 (50,7)	

*Os totais podem variar devido aos *missings*.

Missings por variável: Estadiamento (N=381; 46,6%); Tempo entre 1^a consulta e diagnóstico (N=548; 67,0%); Tempo entre diagnóstico e tratamento (N=138; 16,9%).

^aCasos que chegaram ao hospital sem diagnóstico e sem tratamento.

^bCasos que chegaram ao hospital sem diagnóstico e sem tratamento ou com diagnóstico e sem tratamento.

Dentre os casos de câncer de cavidade oral e faringe que chegaram à instituição de referência **sem diagnóstico e sem tratamento** (Tabela 6), observou-se que o tempo mediano entre a 1ª consulta e o diagnóstico foi de 15 dias, variando de 0 a 631 dias; e que cerca de 70% dos casos levaram até 30 dias para serem diagnosticados. Embora a mediana desse tempo não tenha estatisticamente variado segundo o estadiamento e o tipo de 1º tratamento, observou-se que a mediana de tempo foi estatisticamente maior ($p < 0,001$) no estado do Amazonas (31,5 dias) e bem menor nos estados do Pará (10 dias) e Tocantins (11 dias). Além disso, verificou-se que no Amazonas 52,4% dos casos levaram mais de 30 dias para serem diagnosticados. Nos demais estados, a frequência dos diagnósticos que levaram mais de 30 dias variou de 12,5% no Amapá a 27,1% no Pará. Em virtude do elevado número de dados faltantes, não foi possível avaliar esse tempo no estado do Acre, onde apenas 2 casos que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento apresentavam as datas de 1ª consulta e do diagnóstico. Por outro lado, a frequência de casos que levaram mais de 30 dias até o diagnóstico foi de 29,0% entre aqueles que receberam a cirurgia como 1º tratamento, e de 34,1% entre os casos que receberam radioterapia como 1º tratamento (Tabela 6).

Por outro lado, o tempo mediano entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 25 dias, variando de 0 a 311 dias (Tabela 6). A frequência de atrasos (> 60 dias) para o início do tratamento foi de 32,2% (Tabela 6). Esse atraso foi estatisticamente maior ($p = 0,020$) para os casos de cavidade oral (37,3%) do que para faringe (22,6%). O tempo mediano para o início do tratamento nesse grupo variou de 0 dias em Rondônia e Tocantins a 71 dias no Amazonas ($p < 0,001$), enquanto a frequência de atrasos para o início do tratamento variou de 4,2% em Rondônia a 59,4% no Amazonas ($p < 0,001$). Os casos que receberam a radioterapia como 1º tratamento apresentaram o maior tempo mediano para início do tratamento (73 dias) e o maior percentual de atrasos (56,1%), seguido daqueles que receberam a quimioterapia (mediana: 56 dias; atraso: 46%).

Tabela 6 - Distribuição do intervalo de tempo (dias) entre 1ª consulta, o diagnóstico e o início do tratamento dos casos de câncer de cavidade oral e faringe que chegaram *sem diagnóstico e sem tratamento* atendidos na região Norte do Brasil (2012-2015)

Casos que chegaram à instituição *sem diagnóstico e sem tratamento*

VARIÁVEIS	Tempo entre a 1ª consulta e o diagnóstico									Tempo entre o diagnóstico e o tratamento							
	N ^a =270	Média (±DP)	Mediana	Mín-Máx	Teste não-paramétrico	≤15 dias	16-30 dias	>30 dias	Teste X ²	N ^a =245	Média (±DP)	Mediana	Mín-Máx	Teste não-paramétrico	≤60 dias	>60 dias	Teste X ²
						p-valor	N (%)	N (%)							N (%)	p-valor	
Total	270	39,6 (69,2)	15	0-631		137(50,7)	51(18,9)	82(30,4)		245	45,6(56,1)	25	0-311		166 (67,8)	79 (32,2)	
Topografia																	
Cavidade oral	177	40,88(74,6)	15	0-631	0,912**	90(50,8)	33(18,6)	54(30,5)	0,990*	161	52,1 (62)	36	0-311	0,135**	101 (62,7)	60 (37,3)	0,020*
Faringe	93	37,1 (58,1)	14	0-356		47(50,5)	18(19,4)	28(30,1)		84	33 (40,2)	18	0-182		65 (77,4)	19 (22,6)	
Estadiamento																	
0 e I	9	32 (51)	2	0-143	0,727***	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)	0,999*	8	10 (28,3)	0	0-80	0,126***	7(87,5)	1(12,5)	0,641*
II e III	38	30,6 (47,6)	13	0-193		22 (57,9)	7 (18,4)	9 (23,7)		35	33,5(48,6)	1	0-163		25(71,4)	10(28,6)	
IV	79	26,4(47,6)	12	0-356		46 (58,2)	15(19,0)	18(22,8)		75	33,4(45,8)	16	0-209		56(74,7)	19(25,3)	
Estado^b																	
AC	2	31,5 (34,6)	31,5	7-56	<0,001***	1 (50)	0 (0,0)	1 (50)	<0,001*	2	59 (36,8)	59	33-85	<0,001***	1 (50,0)	1 (50,0)	<0,001*
AM	84	65,8 (79)	31,5	1-395		25 (29,8)	15(17,9)	44(52,4)		69	81,1(54,2)	71	1-248		28 (40,6)	41 (59,4)	
AP	24	14,46(13,1)	12	0-47		13 (54,2)	8 (33,3)	3 (12,5)		19	30,3(37,5)	22	0-127		16 (84,2)	3 (15,8)	
PA	59	38,5 (89,9)	10	0-631		34 (57,6)	9 (15,3)	16(27,1)		54	65,5(67,9)	49	0-311		30 (55,6)	24 (44,4)	
RO	24	28,3 (58,4)	14	0-292		15 (62,5)	5 (20,8)	4 (16,7)		24	9,13(22,8)	0	0-109		23 (95,8)	1 (4,2)	
TO	77	23,4 (40,2)	11	0-229		49 (63,6)	14(18,2)	14(18,2)		77	14,6(29,8)	0	0-108		68 (88,3)	9 (11,7)	
1º tratamento																	
Nenhum	3	82 (54,7)	72	33-141		0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100)		-	-	-	-		-	-	
Cirurgia	145	35,3 (53,1)	18	0-395		66 (45,5)	37(25,5)	42 (29)		123	30,7(47,4)	2	0-210		98 (79,7)	25 (20,3)	
Radioterapia	41	61,0(123,7)	11	0-631	0,088***	26 (63,4)	1 (2,4)	14(34,1)	0,002*	41	78 (69,8)	73	0-311	<0,001***	18 (43,9)	23 (56,1)	<0,001*
Quimioterapia	63	37,2 (50,4)	17	0-225		31 (49,2)	11(17,5)	21(33,3)		63	63,5(52,6)	56	0-248		34 (54,0)	29 (46,0)	
Outros	18	26,4 (67,5)	9	0-292		14 (77,8)	2 (11,1)	2 (11,1)		18	10,4(29,6)	0	0-114		16 (88,9)	2 (11,1)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste U de Mann-Whitney

***Teste de Kruskal-Wallis

^aOs totais podem variar devido aos *missings*.

Missings por variável da análise do tempo entre 1ª consulta e diagnóstico: Estadiamento (N=144; 53,3%).

Missings por variável da análise do tempo entre diagnóstico e tratamento: Estadiamento (N=127; 51,8%).

^bExceto Roraima (RR), que não apresentou nenhum caso.

Já para os casos de câncer de cavidade oral e faringe que chegaram às unidades de referência **com diagnóstico e sem tratamento** (Tabela 7), o tempo mediano entre o diagnóstico e início do tratamento foi de 77 dias, enquanto a frequência de atraso para o início de tratamento foi de 62,8%. A mediana de tempo para o início do tratamento foi estatisticamente maior ($p < 0,001$) entre os casos de câncer de cavidade oral (91,5 dias) do que nos casos de câncer de faringe (63 dias), assim como a frequência de atrasos foi estatisticamente maior para os casos de câncer de cavidade oral (68,2%) do que nos casos de câncer de faringe (53,4%). A frequência de atrasos não variou significativamente segundo o estadiamento.

O tempo mediano para o início do tratamento variou de 43 dias no Acre a 117 dias no Pará, com frequências de atrasos para o início do tratamento (> 60 dias) variando de 35,2% em Rondônia a 78,5% no Pará (Tabela 7). Os casos submetidos à cirurgia como primeiro tratamento apresentaram o maior tempo mediano para o início do tratamento (112 dias), quando comparados à radioterapia (88 dias), quimioterapia (79 dias) e outros tratamentos (35 dias). Contudo, a maior frequência de atrasos foi observada entre os casos que receberam a radioterapia como primeiro tratamento (71,5%), com significância estatística ($p < 0,001$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição do intervalo de tempo (dias) entre diagnóstico e início do tratamento dos casos de câncer de cavidade oral e faringe que chegaram **com diagnóstico e sem tratamento** atendidos na região Norte do Brasil (2012-2015)

Casos que chegaram à instituição com diagnóstico e sem tratamento								
Tempo entre o diagnóstico e o tratamento								
VARIÁVEIS	N ^a =43 5	Média (±DP)	Mediana	Mín- Máx	Teste não- paramétrico p-valor	≤60 dias	>60 dias	Teste X ² p-valor
						N (%)	N (%)	
Total	435	116,8 (137,5)	77	1-1841		162(37,2)	273(62,8)	
Topografia								
Cavidade oral	274	127,4 (110,1)	91,5	1-699	<0,001**	87 (31,8)	187(68,2)	0,002*
Faringe	161	98,9 (173,4)	63	1-1841		75 (46,6)	86 (53,4)	
Estadiamento								
0 e I	17	148,8(93,5)	145	28-413	0,062***	3 (17,6)	14 (82,4)	0,361*
II e III	85	133,5(116,5)	103	11-699		25(29,4)	60(70,6)	
IV	145	120,9(169)	81	1-1841		49(33,8)	96(66,2)	
Estado^b								
AC	22	66,3 (63,1)	43	12-273	<0,001***	14 (63,6)	8 (36,4)	<0,001
AM	84	119,1(99,2)	91	15-582		25 (29,8)	59 (70,2)	
AP	1	—	—	—		1 (100,0)	0 (0,0)	
PA	195	153,5(175,2)	117	7-1841		42 (21,5)	153(78,5)	
RO	91	69,5(81,3)	46	1-445		59 (64,8)	32 (35,2)	
TO	42	74,5(59,6)	62	1-279		21 (50,0)	21 (50,0)	
1º tratamento								
Cirurgia	104	137,2(124)	112	1-699	<0,001***	35 (33,7)	69 (66,3)	<0,001
Radioterapia	144	117,1(98,2)	88	7-582		41 (28,5)	103(71,5)	
Quimioterapia	118	125,2(193,8)	79	17-1841		39 (33,1)	79 (66,9)	
Outros	69	71,7(98,2)	35	1-517		47 (68,1)	22 (31,9)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste U de Mann-Whitney

***Teste de Kruskal-Wallis

^aOs totais podem variar devido aos *missings*.

Missings por variável: Estadiamento (N=188; 43,2%).

^bExceto Roraima (RR), que não apresentou nenhum caso.

Na análise da matriz de casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe por UF informante, segundo a UF de residência (Tabela 8), observou-se que a proporção de casos residentes no próprio estado do RHC informante variou de 96,1% no estado do Acre a 83,7% em Tocantins. O estado de Roraima não registrou nenhum caso no período do estudo (Tabela 8).

Tabela 8. Matriz do número absoluto de casos analíticos de câncer de cavidade oral e faringe (C01-C14, exceto C07, C08 e C11) na região Norte do Brasil de 2012 a 2015 segundo UF do RHC informante versus UF de residência e proporção de casos residentes na UF de atendimento.

		UF de residência dos casos										Total	Proporção de casos residentes na UF de atendimento (%)
		AC	AM	AP	PA	RO	RR	TO	GO	MA	MT		
		UF do RHC informante	AC	AM	AP	PA	RO	RR	TO	GO	MA		
	AC	25	0	0	0	1	0	0	0	0	0	26	96,1
	AM	1	157	1	10	0	2	0	0	0	0	171	91,8
	AP	0	0	24	1	0	0	0	0	0	0	25	96,0
	PA	0	0	14	278	0	0	0	0	0	0	292	95,2
	RO	5	2	0	0	147	0	0	0	0	2	156	94,2
	RR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
	TO	0	0	0	11	0	0	118	1	11	0	141	83,7
	Total	31	159	39	300	148	2	118	1	11	2	811	-

Nota: em 7 casos (0,9%) a UF de residência foi *missing*.

7. DISCUSSÃO

O estudo do perfil das populações acometidas por câncer de cavidade oral e faringe é de grande importância, não só por levantar hipóteses relativas aos fatores associados, mas também para servir como subsídio no planejamento de estratégias em saúde pública no sentido de prevenir e tratar essa doença (DOMINGOS; PASSALACQUA; OLIVEIRA, 2014).

No presente estudo, observou-se maior proporção de casos entre os homens, tanto para as lesões de cavidade oral (69,3%) quanto de faringe (79,7%), corroborando com a literatura científica internacional (OTOH et al., 2005; KHANDEKAR; BAGDEY; TIWARI, 2006; FALAKI et al., 2011; WEATHERSPOON et al., 2015; PAL et al., 2016; VILLAGÓMEZ-ORTIZ et al., 2016; FLORES-RUIZ et al., 2018) e nacional (ALVARENGA et al., 2008; SOUZA; SAKAE; GUEDES, 2008; SANTOS et al., 2009; SILVA; LEÃO; SCARPEL, 2009; CASTRO; NARDI; DEDIVITIS, 2010; MELO et al., 2010; SANTOS et al., 2012; VOLKWEIS et al., 2014; MORO et al., 2018), que também apontam maior incidência dessa neoplasia no sexo masculino. Um único estudo encontrado na região Norte do país, ainda que não tenha tratado especificamente sobre o perfil de casos de câncer de cavidade oral e faringe, também identificou maior proporção em homens para essa neoplasia, embora os autores tenham considerado elevada a proporção de casos em mulheres (45,8%), sugerindo que tal achado fosse melhor explorado em estudos futuros com maior amostragem (CARVALHO; KOIFMAN; KOIFMAN, 2010a).

Em um estudo de base hospitalar, utilizando análise de prontuários, em Salvador - BA, Silva, Leão e Scarpel (2009) observaram que os homens representavam 71,7% entre os casos de câncer de boca e 66,2% entre os de faringe. Os autores consideraram tais proporções baixas para os homens frente à literatura consultada, argumentando que tal achado evidencia um aumento nos casos de câncer em mulheres justificado provavelmente pelas mudanças de hábitos sociais como o consumo de agentes carcinógenos, como cigarro e álcool. Essa hipótese é apoiada pelos achados no presente estudo, onde a proporção de casos em mulheres mais jovens (<40 anos) (8,7%) foi quase o dobro da encontrada em homens <40 anos (5%). SILVA et al. (2019), realizaram um estudo de revisão sistemática sobre o perfil de pacientes jovens com câncer

bucal. Os autores observaram que alguns estudos encontraram que as mulheres foram mais acometidas do que os homens, e que em muitos casos, tais mulheres não tinham histórico de etilismo ou tabagismo. Assim, os autores sugerem que a maior incidência de câncer oral em mulheres jovens pode estar relacionada a fatores genéticos, imunológicos, hormonais e possivelmente de infecção viral.

Nesse sentido, no presente estudo foi observado que nos estratos etários a partir dos 40 anos, as frequências de casos de câncer de cavidade oral e faringe foram mais semelhantes entre os homens e as mulheres do que no estrato etário inferior aos 40 anos, o que é evidenciado pelas frequências de casos mais próximas a partir da sexta década de vida (46,3% em homens e 49,1% em mulheres). Em ambos os sexos, mais de 50% dos casos de câncer de cavidade oral e faringe foram observados na faixa etária acima dos 50 anos de idade, o que é corroborado pela literatura internacional e nacional consultada (OTOH et al., 2005; KHANDEKAR; BAGDEY; TIWARI, 2006; FALAKI et al., 2011; WEATHERSPOON et al., 2015; PAL et al., 2016; VILLAGÓMEZ-ORTIZ et al., 2016; FLORES-RUIZ et al., 2018; ALVARENGA et al., 2008; SOUZA; SAKAE; GUEDES, 2008; SANTOS et al., 2009; SILVA; LEÃO; SCARPEL, 2009; CASTRO; NARDI; DEDIVITIS, 2010; MELO et al., 2010; SANTOS et al., 2012; VOLKWEIS et al., 2014; MORO et al., 2018).

Embora a maioria dos estudos nacionais e internacionais tenham observado uma maior frequência dos casos de câncer de cavidade oral e faringe em indivíduos de cor da pele branca (WEATHERSPOON et al., 2015; AVI et al., 2012; MORO et al., 2018; CASTRO; NARDI; DEDIVITIS, 2010; DAHER; PEREIRA; OLIVEIRA, 2008), os resultados do presente estudo mostram que os casos dessas neoplasias foram mais frequentes em homens e mulheres com cor da pele parda. Tais resultados poderiam ser explicados pela miscigenação ocorrida na região Norte, principalmente por meio dos programas de colonização da região no século XX. Santos et al. (2009), em um estudo realizado em um hospital no estado do Alagoas, também observaram que a cor da pele parda foi a mais frequente entre os casos de câncer bucal analisados. Embora os autores tenham reconhecido que este resultado seja discordante da literatura, eles explicaram seus achados baseados no fato de que a prevalência por uma

determinada etnia está ligada ao grau de miscigenação em cada região, tornando difícil a comparação de resultados.

A variável estado civil, quando avaliada agrupando-se os casos de cavidade oral e faringe, apresentou significância estatística ($p=0,003$), evidenciando que, entre os homens, a maioria (56%) vive com companheiro(a); enquanto a maioria das mulheres viviam sem companheiro(a) (56,2%). Esses resultados poderiam ser explicados pelo status de viuvez observado em grande parte da amostra feminina, uma vez que a expectativa de vida feminina é maior do que a masculina (79,9 e 72,8 anos, respectivamente) (IBGE, 2019) e quase metade das mulheres do estudo (49,1%) já estava na 6ª década de vida ou mais. Avi et al. (2012), ao traçar o perfil de casos de câncer de boca e orofaringe em um hospital de Barretos – SP, identificaram que as mulheres viúvas apresentaram proporção 2,7 vezes maior em relação aos homens viúvos. Os autores relataram dificuldade em justificar esse resultado e citaram Huebner et al. (1992), que, em um estudo de caso-controle, verificaram risco até três vezes maior de câncer de boca e faringe em mulheres que passam a ter atividades fora do lar em decorrência de fatores psicossociais, como a viuvez, sendo esse risco associado à profissão em que trabalham (operária em empresas automotivas e metalúrgicas, agricultoras, entre outras).

Andrade et al. (2015), por sua vez, ao desenvolverem um estudo também de caso-controle no Nordeste do Brasil, observaram associação positiva, estatisticamente significativa (OR=1,75; IC95% 1,14-2,69) entre os indivíduos sem companheiro e o câncer de boca até o primeiro nível da análise multivariada, mas relataram que tal dado perdeu significância no ajuste para tabagismo e etilismo (OR=1,53; IC95% 0,90-2,58). O mesmo ocorreu com a variável escolaridade, na qual, embora a baixa escolaridade (analfabetos ou possuir até o ensino fundamental) estivesse associada ao câncer de boca (OR=2,72; IC95% 1,36-5,41) na análise bivariada, após o ajuste para tabagismo e etilismo, a associação perdeu significância (OR=1,71; IC 95% 0,74-3,96). Os autores explicaram que a baixa escolaridade predispõe ao desenvolvimento de câncer de boca pela prevalência de consumo de tabaco e álcool, saúde bucal precária e carências nutricionais nos grupos com baixa escolaridade.

Os resultados do presente estudo corroboram tal associação, uma vez que foi observada maior proporção de casos de câncer de cavidade oral e faringe com baixa escolaridade (nenhuma ou nível fundamental) entre homens e mulheres, com significância estatística limítrofe ($p=0,059$). Melo et al. (2010), ao caracterizarem o perfil de pacientes de câncer de boca e faringe em um CACON de Minas Gerais, observaram percentual de indivíduos com baixa escolaridade em sua amostra (82,1% entre homens e mulheres) semelhante ao presente estudo. Da mesma forma, os estudos de Santos et al. (2009; 2010) em um hospital do Alagoas identificaram que 93,5% da amostra tinha escolaridade até o nível fundamental, no estudo publicado em 2009; e 56,7% de pacientes analfabetos ou apenas alfabetizados, no estudo publicado em 2010. Esses autores relatam que o perfil de portadores de câncer bucal se apresenta como uma neoplasia que acomete principalmente indivíduos de baixa escolaridade devido à amostra do estudo ser de hospital da rede SUS.

Assim, ainda é necessário que as hipóteses para a associação de baixa escolaridade e problemas de saúde sejam mais exploradas. Conway et al. (2008), em revisão sistemática abordando iniquidades socioeconômicas e o câncer de boca, afirmaram que as hipóteses potenciais devam colocar a educação como: (I) um efeito causal direto, uma vez que, fixada na infância, pode influenciar as experiências dessa fase; (II) influenciadora na posição que o indivíduo ocupa na sociedade, bem como os estresses adjuntos de tal posição; (III) influenciadora na renda e acesso à saúde; (IV) influenciadora na ocupação; (V) determinante de valores, influenciando comportamentos de risco; (VI) meio de aperfeiçoamento de tomada de decisão; (VII) influenciadora de preferências; e (VIII) determinante nas escolhas relacionadas ao convívio social.

Martins et al. (2014), também em revisão sistemática analisando determinantes sociais de saúde (DSS) e ocorrência de câncer oral, apontam que, na maior parte das vezes, as condições socioeconômicas acabam ignoradas em meio aos fatores de risco desse tipo de câncer e que, mesmo com as limitações do estudo, seja pela falta de uniformidade na definição dos DSS ou pela escassez de estudos nesse sentido, é evidente a associação entre privação social, nível socioeconômico, renda, nível educacional, tipo de ocupação e a ocorrência de câncer oral.

Quanto às variáveis relacionadas a tabagismo e etilismo, foi verificada no presente estudo uma maior proporção de casos que possuíam tais hábitos do que as proporções observadas na população geral, principalmente entre os homens. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 (IBGE, 2014) mostram que, na região Norte, a proporção de pessoas com 18 anos ou mais que costumam consumir bebida alcoólica semanalmente é de 29,3% entre os homens e de 8,8% entre as mulheres. O presente estudo verificou que 43,3% dos casos de câncer de boca e faringe masculinos eram consumidores de álcool, enquanto essa proporção nas mulheres foi de 24,7%. Com relação ao tabagismo, a PNS verificou a proporção de pessoas com 18 anos ou mais usuárias atuais de derivados do tabaco e identificaram que, na região Norte, essa proporção era de 19,2% entre os homens e de 8,0% entre as mulheres. O presente estudo encontrou uma proporção de 42,6% de casos de câncer de cavidade oral e faringe masculinos sendo consumidores de tabaco, enquanto para os casos femininos essa proporção foi de 33,3%.

Semelhantemente, Melo et al. (2010), em estudo em Minas Gerais, verificaram que homens estão significativamente mais expostos ao álcool do que mulheres, sendo a ingestão diária de álcool relatada por 60% dos casos de câncer de boca e faringe de sexo masculino. No entanto, não foi encontrada diferença estatística entre homens e mulheres quanto à exposição ao tabaco.

No estudo de Avi et al. (2012), em São Paulo, a frequência de fumo isolado em mulheres com câncer de boca e orofaringe foi relatada numa proporção 4,8 vezes maior do que nos homens, com significância estatística. Porém, a proporção de fumantes e etilistas simultâneos entre homens foi de 44,6%, enquanto nas mulheres foi 0%.

Existe vasta evidência na literatura sobre a importância do tabaco e do álcool como sendo os principais fatores de risco para o câncer bucal, principalmente quando o consumo de ambos ocorre de maneira concomitante, levando a um sinergismo que eleva a probabilidade de surgimento de câncer bucal (PINTO, 2000; SOUZA JÚNIOR, 2006; IARC, 2019a). Diversos estudos, tanto nacionais como internacionais, caracterizando amostras de pacientes com esse tipo de neoplasia, relataram elevada proporção de hábitos de consumo de tabaco e álcool entre casos de câncer de cavidade oral e faringe (OTOH et al., 2005; ALVARENGA et al., 2008; SOUZA; SAKAE; GUEDES, 2008; CASTRO;

NARDI; DEDIVITIS, 2010; SANTOS et al., 2010; SANTOS, M. G. C. et al., 2015; VOLKWEIS et al., 2014; SILVA et al., 2013). Em contrapartida, Villagómez-Ortiz et al. (2016) realizaram um estudo de base hospitalar no México, e observaram 49% de pacientes com câncer de cavidade oral, orofaringe e laringe apresentando histórico de tabagismo e apenas 36% com histórico de consumo de álcool. No entanto, a comparação desse estudo aos resultados do presente estudo foi limitada pelo recorte amostral do estudo mexicano, que envolveu mais sítios de cabeça e pescoço do que apenas cavidade oral e faringe. Um estudo recente de Flores-Ruiz et al. (2018) sobre câncer bucal realizado na Espanha observou proporções semelhantes aos achados de Villagómez-Ortiz e colaboradores (2016) (57,8% de sua amostra com histórico de fumo e 40,0% com histórico de etilismo).

Embora seja reconhecida a importância desses fatores de risco para o câncer bucal, estudos de revisão de prontuários relataram elevadas proporções de dados faltantes para essas informações, sendo o tabagismo e o etilismo itens do prontuário muitas vezes classificados como opcionais, o que leva os profissionais a negligenciarem o preenchimento dessas informações, dificultando a execução de estudos retrospectivos (DAHER; PEREIRA; OLIVEIRA, 2008; SANTOS et al., 2009).

No presente estudo, aproximadamente 90% dos casos chegaram à instituição do RHC encaminhados pelo SUS. Já no estudo de Daher, Pereira e Oliveira (2008), com casos de câncer de boca em um hospital de Uberaba – SP, esse percentual foi de 61,4%. Nossos resultados podem indicar tanto uma eficiência no sistema de referência dos serviços públicos de atenção básica na região Norte do país, quanto ao fato de que o SUS seria a principal forma de acesso a serviços de saúde para essa população, que em geral apresenta baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico.

Todavia, foi observado que cerca de 55% dos casos chegaram à instituição do RHC já com o diagnóstico realizado, mas sem tratamento. Apenas com os dados das bases do RHC não é possível saber ao certo se o diagnóstico foi realizado em instituição pública ou privada, nem foram encontrados estudos com essa informação para a região norte do país. Porém, é possível afirmar que a maior parte dos casos procuraram o serviço dos hospitais de referência com o

objetivo principal de realizar o tratamento, uma vez que já haviam sido diagnosticados. Quanto ao método de diagnóstico dos casos do presente estudo, independentemente da instituição onde foi realizado, a histologia do tumor foi o método de quase 100% dos casos, o que está de acordo com as recomendações oficiais (MONTERO; PATEL, 2015; ACS, 2019).

O carcinoma de células escamosas foi o tipo histológico mais comum entre os casos de câncer de boca e faringe deste estudo, corroborando com vários outros estudos internacionais e nacionais (KHANDEKAR; BAGDEY; TIWARI, 2006; OTOH et al., 2005; FLORES-RUIZ et al., 2018; ALVARENGA et al., 2008; SOUZA; SAKAE; GUEDES, 2008; MELO et al., 2010; AVI et al., 2012; SANTOS et al., 2012; VOLKWEIS et al., 2014). Contudo, a frequência dos casos escamosos observada não foi maior que 90%, como relatados na literatura (AVI et al., 2012; CAWSON; ODELL, 2013).

Quanto a localização mais frequente, o presente estudo identificou a orofaringe (C10) entre os homens e outras partes e partes não especificadas da língua (C02) entre as mulheres. Os estudos sobre câncer bucal e de faringe que abordaram essa informação mostram resultados divergentes, não havendo unanimidade sobre o sítio mais acometido, muito embora haja uma predisposição clássica na língua, relatada por grande parte de estudos no Brasil e no mundo (DAHER; PEREIRA; OLIVEIRA, 2008; SANTOS et al., 2009; MELO et al., 2010; FALAKI et al., 2011; AVI et al., 2012; SANTOS et al., 2012; VOLKWEIS et al., 2014; VILLAGÓMEZ-ORTÍZ et al., 2016; MORO et al., 2018). Falaki et al. (2011), que realizaram um estudo de base hospitalar no Irã, observaram que a língua foi o sítio mais acometido, embora nem toda a literatura esteja de acordo com esse resultado. Os autores afirmaram que essa diferença de resultados entre os estudos a respeito do sítio mais comumente acometido pelo câncer na cavidade oral parece ser devido aos diferentes hábitos dos indivíduos das populações estudadas. Os autores observaram que estudos realizados em outros países da Ásia identificaram a mucosa jugal como sítio mais frequente em muitos países desse continente, como a Índia (PAL et al., 2016). Isso poderia ser explicado pelo amplo uso de tabaco mascado (*sachê de betel quid*) em países asiáticos, que, na realidade, não é mascado, mas

simplesmente alojado na região do vestíbulo bucal entre a mucosa jugal e os dentes posteriores (IARC, 2004).

Os estudos que identificaram a língua e o assoalho bucal como sítios de maior predileção do câncer bucal apontam como possíveis explicações a conformação anatômica da cavidade bucal, que favorece o maior tempo de contato desses sítios com substâncias carcinogênicas diluídas na saliva, principalmente em pessoas que fumam. Além disso, nessa região entre assoalho bucal e língua existe uma área revestida por epitélio de transição não queratinizado, o que pode torná-lo mais suscetível a lesões por alterações genéticas do que em regiões recobertas por mucosa mastigatória ou especializada, que são queratinizadas (CHIDZONGA; MAHOMVA, 2006; SOUSA et al., 2008).

Não foram encontrados estudos que observaram predomínio da orofaringe como o sítio mais acometido. A literatura tem relatado como importante fator de risco para esse sítio a infecção pelo HPV (HERRERO et al., 2003; GILLISON et al., 2004; MACHADO et al., 2010). No entanto, as bases de dados do RHC não possuem informações que abordam a infecção por esse vírus, impossibilitando qualquer inferência nesse sentido. Todavia, sabe-se que lesões na faringe são de difícil visualização e diagnóstico, e isso pode ter influenciado nas maiores proporções de casos diagnosticados já em estágio IV na faringe, quando comparadas às proporções de lesões de cavidade oral nesse estágio para ambos os sexos. Esses resultados estão de acordo com os de Castro, Nardi e Dedivitis (2010), que verificaram em seu estudo que, enquanto o percentual de lesões de boca diagnosticadas em estadiamento IV foi de 26,0%, o de lesões de orofaringe nesse estágio foi de 58,0%. Os autores alertaram para a necessidade de estratégias de prevenção e educação da população, bem como de treinamento dos profissionais de saúde como formas de melhorar a abordagem desses pacientes.

Embora tenha havido maior percentual de casos diagnosticados em estágio IV na faringe do que na cavidade oral, os dois sítios apresentaram mais da metade dos casos diagnosticados em estágio IV, achados esses que corroboram com os resultados obtidos em outros estudos (OTOH et al., 2005;

ALVARENGA et al., 2008; DAHER; PEREIRA; OLIVEIRA, 2008; SOUZA; SAKAE; GUEDES, 2008; MELO et al., 2010; SANTOS et al., 2010; AVI et al., 2012; SILVA et al., 2013; SANTOS, M. G. C. et al., 2015; VILLAGÓMEZ-ORTÍZ et al., 2016), indicando que, em geral, existe uma busca tardia por atendimento por parte dos pacientes com essa neoplasia. Avi et al. (2012) verificaram em seu estudo que pacientes masculinos apresentaram maior frequência de lesões em estadiamento IV do que pacientes do sexo feminino, com significância estatística. No presente estudo, não foi observada diferença estatística para essas proporções, mas foi possível verificar que o percentual de casos femininos com estadiamento I foi quase o dobro do percentual observado entre os masculinos. Assim como no estudo de Avi et al. (2012), isso pode evidenciar que os homens acabam por procurar tratamento em fases mais tardias da lesão do que as mulheres.

A agilidade no atendimento e disponibilidade de recursos e profissionais são fatores que podem influenciar na assistência de pacientes com câncer. Porém, tais fatores não conseguem influenciar o prognóstico e sobrevida do paciente tanto quanto o diagnóstico precoce da doença (SANTOS et al., 2010; FALAKI et al., 2011). O estadiamento precoce ou avançado no momento do diagnóstico reflete a política de saúde preventiva aplicada na região, bem como aspectos socioeconômicos e culturais da população (SOUZA; SAKAE; GUEDES, 2008). Isso é sustentado por estudos que revelaram diferenças estatisticamente significativas do estadiamento ao diagnóstico entre casos de países desenvolvidos e em desenvolvimento (CARVALHO et al., 2004), assim como estudos que demonstram haver um aumento na proporção de indivíduos com menor escolaridade à medida que o estágio aumenta (DAHER; PEREIRA, OLIVEIRA, 2008); e também por estudos que sugerem uma maior suscetibilidade à agravos em saúde devido a características do local, como economia pobre e Índice de Desenvolvimento Humano baixo, e características da população, como baixa renda e baixo nível de escolaridade (SANTOS et al., 2009; ANDERSEN; LASSEN; CLEMMENSEN, 2008).

Um ponto importante a ser destacado com relação às informações sobre o estadiamento ao diagnóstico foi o grande percentual de perda dessas informações das bases de dados do RHC (46,6%). Infelizmente, informações

faltantes sobre o estadiamento são um problema verificado tanto nos estudos que utilizaram bases de dados secundários quanto naqueles realizados com base em revisão de prontuários (OTOH et al., 2005; SANTOS et al., 2009). O não preenchimento desses dados pode expressar a falha e/ou desconhecimento por parte dos profissionais envolvidos no processo, com relação à importância dessa informação tanto para a prática clínica quanto para a realização de estudos retrospectivos (SANTOS et al., 2009) (Apêndices 1 e 2).

No tratamento do câncer de boca e faringe, outros fatores, além do estadiamento, podem influenciar na escolha da(s) modalidade(s) terapêutica(s), como a idade, sítio da lesão, tipo histológico, o uso profissional da voz, tabagismo e etilismo incontroláveis, condição clínica e psicológica do paciente, bem como fatores socioeconômicos (ALVARENGA et al., 2008; AVI et al., 2012). Segundo os principais guidelines nacionais e internacionais, a cirurgia e a radioterapia são indicadas como as principais modalidades terapêuticas para as neoplasias de cabeça e pescoço, sendo a quimioterapia e a imunoterapia importantes adjuvantes (SOUZA; SAKAE; GUEDES, 2008; KERAWALA et al., 2016; MEHANNA et al., 2016; PRACY et al., 2016; ACS, 2019).

O protocolo de tratamento mais utilizado nos casos do presente estudo foi a cirurgia combinada à radioterapia e/ou quimioterapia, já que a maioria dos casos se encontravam em estádios III e IV no momento do diagnóstico, impossibilitando o tratamento apenas cirúrgico, que é o mais implementado para casos em fases iniciais. Semelhantemente, Alvarenga et al. (2008), que identificaram mais de 50% dos casos de seu estudo em estadiamentos III ou IV, verificaram que a cirurgia associada à radioterapia foi o tratamento aplicado em 33,2% dos casos e que a radioterapia isolada foi aplicada em 28,1%. Souza, Sakae e Guedes (2008), também com maior parte de sua amostra em estádios III e IV, identificaram que 38,8% dos casos de cavidade oral e 50,0% dos casos de orofaringe foram tratados com cirurgia associada à radioterapia ou quimioterapia. Flores-Ruiz et al. (2018), em estudo na Espanha, não identificou estadiamento ao diagnóstico dos casos de câncer bucal, mas verificou que a maioria dos casos (42,2%) recebeu cirurgia e radioterapia como tratamento. Avi et al. (2012), por sua vez, com mais da metade de sua amostra de casos de câncer de boca e orofaringe em estádios III e IV, observaram que o tratamento

mais frequente foi a radioterapia associada à quimioterapia (26,3%), seguido de radioterapia isolada (19,5%) e cirurgia isolada (17,8%). Corroborando com esses achados, um estudo realizado com dados de um hospital na Paraíba, observou que 100% dos casos de câncer oral foram diagnosticados em estádios III e IV; e destes, 60,0% receberam radioterapia e quimioterapia como tratamento (SANTOS, M. G. C. et al., 2015).

Por outro lado, em um estudo realizado num hospital de Alagoas, Santos et al. (2009) observaram que, embora mais de 50% de casos de câncer bucal tenham sido diagnosticados em estágio II, a radioterapia isolada foi o tratamento mais implementado (47,7%). Os autores afirmam que a divergência dos seus resultados frente à literatura consultada poderia ser explicada pela alta demanda de pacientes, maior facilidade de realização da radioterapia, falta de médicos cirurgiões especialistas na cidade onde o hospital está localizado, assim como a falta de horários cirúrgicos suficientes para o atendimento de toda a demanda do hospital, evidenciando barreiras no sistema de saúde de Alagoas com relação ao tratamento hospitalar de alta complexidade.

Foram também encontrados estudos com elevadas proporções (mais de 50%) de pacientes que não receberam nenhum tratamento ou que receberam apenas cuidados paliativos (radioterapia e/ou quimioterapia). Em um desses estudos, os autores inferiram que a conduta da não realização de tratamento ou adoção de cuidados paliativos pode ser devido à interrupção do tratamento ou ao estadiamento avançado no diagnóstico. De fato, nota-se nesses estudos um alto percentual de casos em estadiamentos III e IV (mais de 50%) (SILVA; LEÃO; SCARPEL, 2009; SILVA et al., 2013; LE CAMPION et al., 2016).

No presente estudo não foram encontradas diferenças significativas nas proporções das categorias dos protocolos de tratamento entre homens e mulheres, tendo sido observadas proporções semelhantes entre os sexos para cada modalidade de tratamento. Contudo, Avi et al. (2012), embora tenham observado a radioterapia associada à quimioterapia como o tratamento mais indicado (26,3%) para os casos de câncer de boca e orofaringe do seu estudo de forma geral, observaram também que, para as mulheres, a cirurgia isolada foi o tratamento mais indicado (27,9%), diferindo estatisticamente dos homens, em

que a cirurgia isolada foi indicada em apenas 16% dos casos. Fica evidente assim que, na medida em que a cirurgia é geralmente indicada para tratamento de lesões iniciais (estádios I e II), tais achados sustentam a hipótese de que as mulheres procuraram por tratamento ainda nas fases iniciais da doença.

Foi observado no presente estudo que menos de 9% dos casos de câncer de cavidade oral e faringe apresentaram remissão completa após primeiro tratamento, e que cerca de 35% dos casos apresentou doença estável após o primeiro tratamento. Isso pode ser explicado pelo fato de que a maioria dos casos se encontrava em estadiamentos III e IV ao diagnóstico, o que geralmente demanda terapias combinadas e não apenas uma modalidade de tratamento. Contudo, aproximadamente 60% dos homens e 50% das mulheres apresentaram doença em progressão ou óbito após o primeiro tratamento, o que evidencia o pior prognóstico em lesões diagnosticadas tardiamente.

Um estudo realizado com os dados dos RHC da Bahia, abordando casos de câncer bucal, observou que cerca de 30% de casos estavam com doença em progressão ou óbito após o primeiro tratamento. Semelhantemente ao nosso estudo na região Norte, os autores também verificaram mais de 50% de casos diagnosticados em estádios III e IV, reforçando que esses resultados indicam que o diagnóstico tardio pode aumentar o risco de morte (SANTOS, L. P. S. et al., 2015). Semelhantemente, Alvarenga et al. (2008) encontraram um percentual de óbitos de 38,4% nos casos de câncer de cabeça e pescoço de seu estudo. Os autores atribuem esses achados à elevada agressividade local das neoplasias de cabeça e pescoço e à elevada ocorrência de tumores secundários com alta taxa de mortalidade.

Analisando as proporções de óbitos por câncer de faringe ao final do primeiro tratamento, foi observado que tanto em homens como em mulheres as frequências de óbito foram ligeiramente maiores do que nas de câncer de cavidade oral. Esses dados são semelhantes aos observados por Castro, Nardi e Dedivitis (2010), em um estudo de base hospitalar em Santos – SP, que verificaram que 69,0% dos pacientes com câncer de boca encontravam-se vivos e sem evidência da doença no momento do estudo, enquanto o inverso ocorreu com os casos de orofaringe, os quais evoluíram para óbito numa proporção de

68,0%, sendo uma diferença de óbitos 2,4 vezes maior do que nos casos de cavidade oral.

Quanto ao tempo entre primeira consulta e diagnóstico dos casos que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento, o presente estudo observou um tempo mediano de 15 dias para esse intervalo, variando entre 0 e 631 dias. Nossos resultados corroboram com outros dois estudos realizados no Brasil, que identificaram tempos medianos semelhantes, ambos no estado do Alagoas (medianas de 17 e 14 dias em cada estudo) (SANTOS et al, 2012; LE CAMPION et al., 2016), e com um estudo realizado na Tailândia (mediana 14 dias, variação 0-730) (KERDPON; SRIPLUNG, 2001). Os estudos realizados na Europa mostram tempos medianos acima do encontrado no presente estudo: 18 dias (1-384) na Dinamarca (WILDT; BUNDGAARD; BENTZEN, 1995) e 22 dias (4-134) no Reino Unido (ROGERS et al., 2007).

Foi observado ainda que aproximadamente 70% dos casos foram diagnosticados em até 30 dias após a primeira consulta, contrastando com o estudo de Morelatto et al. (2007), na Argentina, onde apenas 36,0% dos casos foram diagnosticados em até 30 dias. Em um estudo desenvolvido na China, Gao e Guo (2009) usaram como parâmetro na categorização do atraso para o diagnóstico o intervalo de uma semana a partir da primeira consulta. Os autores observaram que 28,4% dos casos realizaram o diagnóstico em até uma semana, enquanto 71,6% extrapolaram esse tempo.

Embora as diferenças desses intervalos observadas entre os países possam resultar das peculiaridades do sistema de saúde de cada lugar (KERDPON; SRIPLUNG, 2001), foram observadas diferenças significativas entre os estados da região Norte analisados no presente estudo. Amazonas foi o estado que apresentou os piores resultados quanto ao tempo entre primeira consulta e diagnóstico, com mediana de 31,5 dias e uma proporção de mais de 50% de casos diagnosticados após 30 dias a partir da primeira consulta. Isso sugere uma possível deficiência no fluxo dos pacientes a partir da primeira consulta para os procedimentos diagnósticos. Embora esses resultados possam ser explicados pelo fato de que, à época do estudo, o Amazonas contava com apenas duas instituições CACON/UNACON, sendo o estado com a segunda

maior população do Norte, o estado do Pará, com uma população duas vezes maior do que o Amazonas e apenas uma instituição CACON/UNACON a mais, apresentou apenas 27,1% dos casos com atraso no diagnóstico. Por outro lado, as barreiras de acesso geográfico encontradas no estado do Amazonas não se comparam àquelas do estado do Pará, visto que para muitos municípios do estado o acesso só é possível por meio de barco ou avião.

No período do estudo, o intervalo de tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico não era normatizado, porém, em 2019, foi sancionada a Lei Nº 13.896 de 30 de outubro, que estipula prazo máximo de 30 dias para o diagnóstico de neoplasias malignas, e que entra em vigor a partir de maio de 2020. Assim, sugere-se que sejam realizados estudos futuros a fim de verificar a adequação dos CACON/UNACON quanto ao tempo que levam para diagnosticar os casos que chegam sem diagnóstico e sem tratamento.

Desde o ano de 2012, existem normas legais no Brasil que preconizam o limite de 60 dias a partir do diagnóstico para o início do tratamento de câncer, sendo o descumprimento desse prazo passível de medidas jurídicas por parte dos pacientes (BRASIL, 2012). Contudo, foi observado no presente estudo que entre aqueles que chegaram ao hospital sem diagnóstico e sem tratamento, o tempo mediano entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 25 dias, variando entre 0 e 311 dias. Esse resultado é corroborado pelo estudo de Santos et al. (2012) em Alagoas nos anos de 2007 e 2008 (mediana de 29 dias). No estudo de Rogers et al. (2007) no Reino Unido, foi identificado tempo mediano de 21 dias, mas com variação bem menor que a observada no presente estudo (6-45 dias). Ao contrário desses estudos, Le Campion et al. (2016) encontraram, em outro estudo realizado em Alagoas nos anos de 2005 a 2013, tempo mediano de 47 dias do diagnóstico até o início do tratamento.

Morelato et al. (2007), na Argentina, verificaram que 90% de sua amostra realizou o tratamento em até 60 dias após o diagnóstico. Nossos resultados não chegam a tais proporções, mas observou-se que quase 70% dos casos foram tratados dentro de 60 dias após o diagnóstico. Também para esse intervalo, o Amazonas obteve o pior resultado entre os estados da região Norte, com quase 60% dos seus casos sendo tratados após 60 dias do diagnóstico. Esse resultado

evidencia que a deficiência no fluxo de atendimento no Amazonas não está somente entre primeira consulta e diagnóstico, mas também no início do tratamento. Já Rondônia foi o estado com a melhor proporção de casos tratados em até 60 dias (mais de 95%). Isso se deve provavelmente ao fato de, no período do estudo, o estado possuir já 3 instituições CACON/UNACON na capital, inaugurando mais uma em 2014 no interior do estado, abrindo possibilidade de celeridade do atendimento.

Quanto às modalidades de 1º tratamento, os casos que foram submetidos à cirurgia realizaram esse tratamento em até 60 dias, em sua maioria. Já os casos que receberam radioterapia como 1º tratamento apresentaram maior proporção de casos sendo tratados após 60 dias. Em um estudo realizado na Dinamarca (JENSEN et al., 2007), observou-se um tempo médio de aproximadamente quatro semanas de espera para a realização de radioterapia em câncer de cabeça e pescoço, levando alguns pacientes a desenvolverem novas metástases linfonodais assim como progressão do estadiamento durante esse período de espera. Isso torna os resultados do presente estudo ainda mais alarmantes, uma vez que a maioria dos casos que recebeu radioterapia demorou mais do que o dobro desse tempo para realizarem o tratamento.

Um importante achado no presente estudo foi o fato de que os casos que chegaram às instituições do RHC com diagnóstico e sem tratamento apresentaram tempo mediano para início do tratamento bem maior do que os casos sem diagnóstico e sem tratamento (77 dias, variando entre 1-1841 dias), como também maior proporção de casos com início de tratamento após 60 dias do diagnóstico (62,8%). À primeira vista, pode-se inferir que ocorre um atraso maior do sistema de saúde em iniciar o tratamento de pacientes que chegam ao hospital já com o diagnóstico em mãos. Logicamente, como Le Campion et al. (2016) ponderam, é preciso tempo para a realização de análise histológica e imuno-histoquímica, exames de imagem e laboratoriais, a fim de se estabelecer o estadiamento e plano de tratamento, bem como os agendamentos – essas são as principais causas do atraso no período entre diagnóstico e início do tratamento para os casos de câncer de uma forma geral. No entanto, há que se considerar que parte desse atraso pode ser de responsabilidade do paciente, uma vez que, havendo ele realizado o diagnóstico fora do hospital de referência,

a busca pelo atendimento hospitalar para tratamento passa por barreiras ligadas majoritariamente ao paciente. O tempo de triagem e agendamento de consulta com o especialista podem demorar, sendo essas responsabilidades do serviço de saúde, mas, até que o paciente chegue ao hospital em busca de tratamento, o serviço de saúde pouco pode influenciar. E como constará na ficha do RHC a data do dia em que o paciente recebeu o diagnóstico fora do hospital do RHC, se o paciente demora a procurar o hospital, o tempo entre diagnóstico e início do tratamento só tende a aumentar.

Outra possível razão para os atrasos no tratamento dos casos que chegam com diagnóstico e sem tratamento é que o registro da data do diagnóstico na ficha do RHC recebe a data do diagnóstico realizado externamente. Dependendo do tempo e da confiabilidade desse exame, o paciente pode precisar passar por um novo processo de diagnóstico, agora no hospital do RHC, ficando, porém, registrada a data do primeiro diagnóstico, o que eleva o tempo de atraso para início do tratamento.

O estado do Pará apresentou a maior proporção de registro de casos de câncer de cavidade oral e faringe durante o período do estudo (33,9% entre os homens e 40,9% entre mulheres), enquanto Roraima foi o único estado a não registrar nenhum caso (0,0%). Talvez o fato de que o Pará seja o estado do Norte com a maior população e Roraima o estado com a menor população da região possa ser uma possível explicação para frequências tão discrepantes. Outra possível explicação é que o Pará era um dos estados do Norte com mais CACONS/UNACONS no período do estudo, contando com três instituições de câncer e inaugurou mais uma em 2015. Dentre os outros estados, apenas Rondônia também possuía três instituições públicas para diagnóstico e tratamento de câncer nos anos analisados. O estado de Rondônia inaugurou mais uma UNACON em 2014, o que fez dobrar a proporção de casos registrados por esse estado em relação ao ano anterior, colocando-o como o estado com a maior proporção de registros de câncer de cavidade oral e faringe do Norte em 2014. O Pará, que foi o estado a registrar mais casos em 2012 (41,7%) e 2013 (40,2%), teve acentuada redução de registros em 2014 (15,7%), ficando atrás de Rondônia (30,0%), Amazonas (27,9%) e Tocantins (18,6%). A inauguração da unidade de oncologia do Hospital Porto Dias (um hospital privado no Pará) pode

ter drenado considerável contingente de pacientes das instituições públicas, reduzindo o número de casos registrados nas bases de dados do RHC do estado. Contudo, o aumento da oferta de serviços em Rondônia nesse ano também pode ter influenciado na queda da proporção de casos atendidos no Pará. Isso fica evidente quando observamos a proporção de casos por estado em 2015, em que, embora o Pará tenha retornado à primeira posição (35,8%), Rondônia aparece logo em seguida (27,6%) com percentual bem próximo ao do ano de 2014.

Segundo informações do INCA (2019), há atualmente 317 unidades e centros de assistência habilitados no tratamento do câncer no Brasil, com pelo menos um hospital habilitado em oncologia em cada estado. Com relação à região Norte, os estados do Acre, Roraima e Amapá possuem apenas uma instituição pública de câncer, cada um. Amazonas e Tocantins possuem três em cada. No Pará e em Rondônia há quatro em cada um desses estados, mas somente Rondônia segue a recomendação do Ministério da Saúde atualmente, que é de um estabelecimento habilitado como CACON/UNACON para cada 500.000 habitantes (BRASIL, 2014).

Com suas quatro instituições de referência para diagnóstico e tratamento de câncer, Rondônia foi o segundo estado da região Norte que mais atendeu pacientes residentes em outros estados no período do estudo, ficando atrás apenas de Tocantins. Esse estado foi o que mais recebeu casos de outros estados, principalmente do Pará e do Maranhão. Isso se deve provavelmente pela maior proximidade geográfica das cidades do interior desses estados à capital Palmas, do que às capitais dos seus respectivos estados (Belém e São Luís). O Acre foi o estado com a maior proporção de casos residentes no próprio estado, atendendo apenas um paciente residente em Rondônia.

8. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo permitiram observar que o perfil clínico-epidemiológico dos casos de câncer de cavidade oral e faringe da região Norte é semelhante ao perfil dos casos atendidos em outros lugares do Brasil e do mundo, diferindo apenas na cor da pele, sendo a cor parda a mais frequente. Nesse sentido, a maioria dos casos consistiu de carcinoma de células escamosas, atingindo geralmente a região da língua, ocorreu com maior frequência no sexo masculino, com idade avançada, baixa escolaridade e histórico de consumo de álcool e tabaco, sendo uma lesão geralmente de diagnóstico tardio (estádios III e IV), o que leva ao mau prognóstico.

Foi observado que a quantidade de CACONs/UNACONs em cada estado influenciou na quantidade de casos registrados ao longo dos anos do estudo, proporcionando maior ou menor acesso da população aos serviços de diagnóstico e tratamento de câncer. Embora ainda não esteja em vigor a normatização do prazo de 30 dias para a realização do diagnóstico, a maioria dos casos foram diagnosticados dentro desse prazo em todos os estados da região Norte estudados. Com relação ao prazo para início do tratamento a partir do diagnóstico (até 60 dias), verificou-se que os casos que chegaram às instituições sem diagnóstico e sem tratamento foram majoritariamente tratados dentro do prazo preconizado. No entanto, a maior parte dos casos que chegam com diagnóstico e sem tratamento recebem tratamento após 60 dias. Possíveis explicações para isso são o tempo que o paciente leva para buscar o hospital do RHC após realizar o diagnóstico em outra instituição e também a necessidade de repetir os procedimentos diagnósticos no hospital do RHC, dependendo do tempo e confiabilidade do diagnóstico realizado externamente.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, L. M. et al. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 74, n. 1, 2008.

ACS - AMERICAN CANCER SOCIETY. National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Última revisão: 19 de junho de 2019.** Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/treating/by-stage.html#references>>. Acesso em 13 Fev 2020.

ANAYA-SAAVEDRA, G.; RAMÍREZ-AMADOR, V.; IRIGOYEN-CAMACHO, M. E.; ZIMBRÓN-ROMERO, A.; ZEPEDA-ZEPEDA, M. A. Oral and pharyngeal cancer mortality rates in Mexico, 1979–2003. **J Oral Pathol Med**, v. 37, p. 11–7, 2008.

ANDERSEN, Z. J. LASSEN, C. F., CLEMMENSEN, I. H. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the mouth, pharynx and larynx in a population-based study in Denmark, 1994-2003. **Eur J Cancer**, v. 44, n. 14, p. 1950-61, 2008.

ANDRADE, J. O. M.; SANTOS, C. A. S. T.; OLIVEIRA, M. C. Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil. **Rev Bras Epidemiol**, v. 18, n. 4, p. 894-905, 2015.

AQUINO, R. C. A.; LIMA, M. L. L. T.; MENEZES, C. R. C. X.; RODRIGUES, M. Aspectos epidemiológicos da mortalidade por câncer de boca: conhecendo os riscos para possibilitar a detecção precoce das alterações na comunicação. **Rev. CEFAC**, v. 17, n. 4, p. 1254-1261, 2015.

ARMÊNIO, M. F.; BIAZEVIC, M. G. H. Tendência da mortalidade por câncer bucal e de faringe em Santa Catarina - Brasil de 1980 a 2002. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 14, n. 1, p. 179-190, 2006.

AVI, A. L. R. O. et al. Neoplasia de boca e orofaringe: um estudo transversal na Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos, Brasil. **Rev Odontol UNESP**, v. 41, n. 4, p. 273-280, 2012.

BERGAMASCO, V. D.; MARTA, G. N.; KOWALSKI, L. P.; CARVALHO, A. L. Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo. **Rev Bras Cir Cabeça Pescoço**, v. 37, n. 1, p. 15-9, 2008.

BIAZEVIC, M. G. H.; CASTELLANOS, R. A.; ANTUNES, J. L. F.; MICHEL-CROSATO, E. Tendências de mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Município de São Paulo, Brasil, 1980/2002. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p. 2105-2114, 2006.

BLOT, W. J.; MCLAUGHLIN, J. K.; WINN, D. M. et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. **Cancer Res**, v. 48, n. 11, p. 3282–7, 1988.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Diretrizes da Política Nacional de Saúde Bucal**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão**. 2 ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014. Redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2 abr. 2014.

BRASIL. Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 22 nov. 2012.

BRASIL. Lei nº 13.896, de 30 de outubro de 2019. Altera a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, para que os exames relacionados ao diagnóstico de neoplasia maligna sejam realizados no prazo de 30 (trinta) dias, no caso em que especifica. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 30 out. 2019.

BRENER, S.; JEUNON, F. A.; BARBOSA, A. A. et al. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 1, p. 63-9, 2007.

BROWN, L. M.; CHECK, D. P.; DEVESA, S. S. Oral cavity and pharynx cancer incidence trends by subsite in the United States: changing gender patterns. **J Oncol.**, v. 2012, 2012.

CARVALHO, A. L. et al. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. **Head and Neck**, v. 26, p. 31-8, 2004.

CARVALHO, A. M. C.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S. Caracterização da Demanda de Atenção para Neoplasias de Cabeça e Pescoço no Hospital do Câncer de Rio Branco, AC, 2008-2009. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v.39, n. 4, p. 255-260, 2010a.

CARVALHO, A. M. C.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S. Mortalidade por neoplasias de cabeça e pescoço no Estado do Acre, 1980-2006 e incidência estimada no Município de Rio Branco, 2007-2009. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v.39, nº 4, p. 248-254, 2010b.

CASTELLSAGUÉ, X. et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. **JNCI J Natl Cancer Inst**, v. 108, n. 6, 2016.

CASTRO, M. A. F.; NARDI, C. E. M.; DEDIVITIS, R. A. Câncer de boca e orofaringe em centro de referência terciária. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 46, n. 79, p. 24, 2010.

CAWSON, R. A.; ODELL, E. W. **Fundamentos Básicos de Patologia e Medicina Oral**. 8. ed. São Paulo: Santos, 2013.

CHATURVEDI, A. K. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. **J Adolesc Health**. 46(4 Suppl):S20–26, 2010.

CHIDZONGA, M. M.; MAHOMVA, L. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, maxillary antrum and lip in a Zimbabwean population: A descriptive epidemiological study. **Oral Oncology**, v. 42, p. 184–189, 2006.

CONWAY, D. I. et al. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. **International Journal of Cancer**, v. 122, n. 12, p. 2811–2819, 2008.

CRUZ, G. D.; Le GEROS, R. Z.; OSTROFF, J. S.; HAY, J. L.; KENIGSBURG, H.; FRANKLIN, D. M. Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. **J Am Dent Assoc**, v. 133, p. 1064-71, 2002.

D'SOUZA, G.; KREIMER, A. R.; VISCIDI, R.; PAWLITA, M.; FAKHRY, C.; KOCH, W. M.; WESTRA, W. H.; GILLISON, M. L. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. **N ENGL J MED**, v. 356, n. 19, 2007.

DAHER, G. C. A.; PEREIRA, G. A.; OLIVEIRA, A. C. A. Características epidemiológicas de casos de câncer de boca registrados em hospital de Uberaba no período 1999-2003: um alerta para a necessidade de diagnóstico precoce. **Rev Bras Epidemiol**, v. 11, n. 4, p. 584-96, 2008.

DENSON, L.; JANITZ, A. E.; BRAME, L. S.; CAMPBELL, J. E. Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer: Changing Trends in Incidence in the United States and Oklahoma. **J Okla State Med Assoc.**, v. 109, n. 7-8, p. 339–345, 2016.

DESCHLER, D. G.; RICHMON, J. D.; KHARIWALA, S. S.; FERRIS, R. L.; WANG, M. B. The “new” head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. **Otolaryngol Head Neck Surg.**, v. 151, n. 3, p. 375–380, 2014.

diagnosis centers in Córdoba Argentina. **J Oral Pathol Med**, v. 36, p. 405–8, 2007.

DOMINGOS, P. A. S.; PASSALACQUA, M. L.; OLIVEIRA, A. L. B. M. Câncer bucal: um problema de saúde pública. **Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo**, v. 26, n. 1, p. 46-52, 2014.

FALAKI, F. et al. Clinical and histopathological analysis of oral Squamous cell carcinoma of young patients in Mashhad, Iran: A retrospective study and review of literature. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, p. e473–e477, 2011.

FAN, C. Y. Epigenetic alterations in head and neck cancer: prevalence, clinical significance, and implications. **Curr Oncol Rep**, v. 6, n. 2, p. 152-61, 2004.

FERLAY, J.; ERVIK, M.; LAM, F.; COLOMBET, M.; MERY, L.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. (2018). **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today>>. Acesso em: 10 Maio 2019.

FLORES-RUIZ, R.; CASTELLANOS-COSANO, L.; SERRERA-FIGALLO, M. A.; GUTIERREZ-CORRALES, A.; CASTILLO-OYAGUE, R.; GUTIÉRREZ-PÉREZ, J. L.; TORRES-LAGARES, D. Evolution of oral neoplasm in an andalusian population (Spain). **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 23, n. 1, p. 86-91, 2018.

FRANCESCHI, S.; TALAMINI, R.; BARRA, S.; BARÓN, A. E.; NEGRI, E.; BIDOLI, E.; SERRAINO, D.; LA VECCHIA, C. Smoking and Drinking in Relation to Cancers of the Oral Cavity, Pharynx, Larynx, and Esophagus in Northern Italy. **CANCER RESEARCH**, v. 50, p. 6502-6507, 1990.

FREITAS, R. M.; RODRIGUES, A. M. X.; MATOS JÚNIOR, A. F.; OLIVEIRA, G. A. L. Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do cancer bucal: uma revisão de literature. **RBAC**, v. 48, n. 1, p. 13-8, 2016.

GANCI, F.; SACCONI, A.; MANCIOCCO, V.; COVELLO, R.; SPRIANO, G.; FONTEMAGGI, G.; BLANDINO, G. **Molecular Genetics and Biology of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Implications for Diagnosis, Prognosis and Treatment**; Agulnik, M., Ed.; In Tech: Rijeka, Croatia, 2012.

GAO, W.; GUO, C. B. Factors Related to Delay in Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 67, p. 1015-1020, 2009.

GARAVELLO, W.; BERTUCCIO, P.; LEVI, F.; LUCCHINI, F.; BOSETTI, C.; MALVEZZI, M.; NEGRI, E.; LA VECCHIA, C. The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. **Int. J. Cancer**, v.127, p.160–171, 2010.

GILLISON, M. L. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. **Semin Oncol**, v. 31, p. 744-54, 2004.

GILLISON, M. L.; KOCH, W. M.; CAPONE, R. B. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. **J Natl Cancer Inst**, v. 92, p. 709-20, 2000.

GOLDSTEIN, B. Y.; CHANG, S.; HASHIBE, M.; LA VECCHIA, C.; ZHANG, Z. Alcohol Consumption and Cancer of the Oral Cavity and Pharynx from 1988 to 2009: An Update. **Eur J Cancer Prev.**, v. 19, n. 6, p. 431–465, 2010.

GUHA, N. et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: Results of two multicentric case control studies. **Am J Epidemiol**, v. 166, p. 1159-1173, 2007.

GUPTA, B.; BRAY, F.; KUMAR, N.; JOHNSON, N. W. Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral cancer: A case–control study from India. **Cancer Epidemiology**, v. 51, p. 7–14, 2017.

HERRERO, R. et al. IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. **J Natl Cancer Inst**, v. 95, n. 23, p. 1772-83, 2003.

HOWARD, J. D.; CHUNG, C. H. Biology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. **Semin Radiat Oncol.**, v. 22, n. 3, p. 187–193, 2012.

HUEBNER et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case control study. **Epidemiology**, v. 3, p. 300-9, 1992.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Betel-quid and Areca-nut Chewing and Some Areca-nut-derived Nitrosamines. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**, No. 85. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2004.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. **A review of human carcinogens**. Part B: Biological agents. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Monographs; 2009.

IARC. **Agents Classified by the IARC Monographs**, Volumes 1–123. Last update: 25 March 2019a. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/02/List_of_Classifications.pdf>. Acesso em: 29 maio 2019.

IARC. **IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans – Preamble**. Lyon, França. Agência Internacional para Pesquisa do Câncer, 17 jan 2019b. Disponível em: <<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/01/Preamble-2019.pdf>>. Acesso em 29 Maio 2019.

IARC. **List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 123**. Last update: 2 November 2018. Disponível em: <<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Table4.pdf>>. Acesso em: 5 Nov 2018.

IBGE, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde - PNS 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas**. IBGE: Rio de Janeiro, 2014.

IBGE, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2010-2060**. Editoria: Estatísticas Sociais, 28 nov. 2019. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/26104-em-2018-expectativa-de-vida-era-de-76-3-anos>>. Acesso em: 16 fev. 2020.

INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INCA. **Sobre o INCA – Onde tratar pelo SUS**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/onde-tratar-pelo-sus>>. Acesso em: 15 fev. 2020.

JANSEN, L. et al. Differences in incidence and survival of oral cavity and pharyngeal cancers between Germany and the United States depend on the HPV-association of the cancer site. **Oral Oncology**, v. 76, p. 8-15, 2018.

JENSEN, A. R.; NELLEMAN, H. M.; OVERGAARD, J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. **Radiother Oncol.**, v. 84, n. 1, p. 5-10, 2007.

KERAWALA, C.; ROQUES, T.; JEANNON, J. P.; BISASE, B. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. **J Laryngol Otol.**, v. 130, n. 2, p. 83-89, 2016.

KERDPON, D.; SRIPLUNG, H. Factors related to delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. **Oral Oncology**, v. 37, p. 127-131, 2001.

KHANDEKAR, S. P.; BAGDEY, P. S.; TIWARI, R. R. Oral Cancer and Some Epidemiological Factors: A Hospital Based Study. **Indian Journal of Community Medicine**, v. 31, n. 3, 2006.

KO, Y.; HUANG, Y.; LEE, C.; CHEN, M.; LIN, L.; TSAI, C. Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. **J Oral Pathol Med**, v. 24, p. 450-3, 1995.

KREIMER, A. R.; CLIFFORD, G. M.; BOYLE, P.; FRANCESCHI, S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.14, p. 467-75, 2005.

LE CAMPION, A. C. O. V. et al. Caracterização do atraso no diagnóstico do câncer de boca e orofaringe em dois centros de referência. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 178-184, 2016.

LEITE, I. C. G.; NUNES, L. C.; MOREIRA, R. C.; COUTO, C. A.; TEIXEIRA, M. T. B. Mortalidade por Câncer de Boca e Faringe em Cidade de Médio Porte na Região Sudeste do Brasil, 1980-2005. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 1, p. 17-23, 2010.

MACHADO, J.; REIS, P. P.; ZHANG, T.; SIMPSON, C.; XU, W.; PEREZ-ORDONEZ, P.; GOLDSTEIN, D. P.; BROWN, D. H.; GILBERT, R. W.; GULLANE, P. J.; IRISH, J. C.; KAMEL-REID, S. Low prevalence of Human Papillomavirus in oral cavity carcinomas. **Head & Neck Oncology**, v. 2, n. 6, 2010.

MADATHIL, S. A.; ROUSSEAU, M.; WYNANT, W.; SCHLECHT, N. F.; NETUVELI, G.; FRANCO, E. L.; NICOLAU, B. Nonlinear association between betel quid chewing and oral cancer: Implications for prevention. **Oral Oncology**, v. 60, p. 25–31, 2016.

MARCUCCI, G. et al. **Fundamentos de Odontologia – Estomatologia**. 2. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2014.

MARTINS, J. D. et al. Determinantes sociais de saúde e a ocorrência de câncer oral: uma revisão sistemática de literatura. **Rev. Salud Pública**, v. 16, n. 5, p. 786-798, 2014.

MASHBERG, A.; BOFFETTA, P.; WINKELMAN, R.; GARFINKEL, L. Tobacco Smoking, Alcohol Drinking, and Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx Among U.S. Veterans. **Cancer**, v. 72, n. 4, p. 1369-75, Ago 1993.

MEHANNA, H. et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. **J Laryngol Otol.**, v. 130, n.2, p. 90-96, 2016.

MELO, L. C.; SILVA, M. C.; BERNARDO, J. M. P.; MARQUES, E. B.; LEITE, I. C. G. Perfil epidemiológico de casos incidentes de câncer de boca e faringe. **RGO - Rev Gaúcha Odontol.**, Porto Alegre, v. 58, n. 3, p. 351-355, 2010.

MONTERO, P. H.; PATEL, S. G. Cancer of the oral cavity. **Surg Oncol Clin N Am**, v. 24, p. 491–508, 2015.

MORELATTO, R. A.; HERRERA, M. C.; FERNÁNDEZ, E. N. et al. Diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma in two diagnosis centers in Córdoba Argentina. **J. Oral Pathol Med**, v. 36, p. 405-8, 2007.

MORENO-LÓPEZ, L. A.; ESPARZA-GÓMEZ, G. C.; GONZÁLEZ-NAVARRO, A.; CERERO-LAPIEDRA, R.; GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ, M. J.; DOMÍNGUEZ-ROJAS, V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. **Oral Oncology**, v. 36, p. 170-174, 2000.

MORO et al. Câncer de boca e orofaringe: epidemiologia e análise da sobrevida. **Einstein** (São Paulo), v. 16, n. 2, p. 1-5, 2018.

MUWONGE, R.; RAMADAS, K.; SANKILA, R.; THARA, S.; THOMAS, G.; VINODA, J.; SANKARANARAYANAN, R. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: A nested case-control design using incident cancer cases. **Oral Oncology**, v. 44, p. 446– 454, 2008.

NAKASHIMA, J. P.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, J. Cancer incidence in the Western Amazon: population-based estimates in Rio Branco, Acre State, Brazil, 2007-2009. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 11, p. 2125-2132, nov 2012.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M. **Patologia oral e maxilofacial**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

OGDEN, G. R.; COWPE, J. G.; WIGHT, A. J. Quantitative oral exfoliative cytology; review of methods of assessment. **J. Oral Pathol Med.**, v. 26, n. 5, p. 201-5, 1997.

OLALEYE, O.; EKRIKPO, U.; LYNE, O; WISEBERG, J. Incidence and survival trends of lip, intra-oral cavity and tongue base cancers in south-east England. **Ann R Coll Surg Engl**, v. 97, p. 229–234, 2015.

OLIVEIRA, J. C.; CURADO, M. P.; MARTINS, E.; MOREIRA, M. A. R. Incidência, mortalidade e tendência do câncer de cavidade oral e orofaringe em Goiânia de 1988 a 2003. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 36, nº 2, p. 70 - 68, 2007.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **CID 10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – Versão 2016**. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse10/2016/en>>. Acesso em: 29 maio 2019.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **CID-O-3 - Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 3ª Edição, 2000**. Disponível em: <<https://www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/>>. Acesso em: 02 fev. 2020.

OTOH, E. C. et al. Intra-oral carcinomas in Maiduguri, north-eastern Nigeria. **Oral Diseases**, v. 11, n. 6, p. 379–385, 2005.

PAL, U. S. et al. An epidemiological survey in hospital setup in Lucknow district: A cross-sectional study. **National Journal of Maxillofacial Surgery**, v. 7, n. 2, p. 173, 2016.

PEREA, L. M. E.; PERES, M. A.; BOING, A. F.; ANTUNES, J. L. F. Tendência de mortalidade por câncer de boca e faringe no Brasil no período 2002-2013. **Rev Saude Pública**, v 52, n. 10, 2018.

PINTO, V. G. **Saúde bucal coletiva**. São Paulo: Ed. Santos, 2000.

POOTER, C. E.; CORREA, S. L.; MICHEL-CROSATO, E.; BIAZEVIC, M. G. H. Tendências de mortalidade por câncer bucal no meio-oeste e oeste Catarinense, 1979-2002. **UFES Rev. Odontol., Vitória**, v.7, n.2, p.36-40, maio/ago. 2005.

PRACY, P. et al. Hypopharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. **J Laryngol Otol.**, v. 130, n. 2, p. 104-110, 2016.

REIDY, J.; McHUGH, E.; STASSEN, L. F. A. A review of the relationship between alcohol and oral cancer. **The Surgeon**, v. 9, n. 5, p. 278-283, Oct. 2011.

ROGERS, S. N. et al. An assessment of deprivation as a factor in the delays in presentation, diagnosis and treatment in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, v. 43, p. 648– 655, 2007.

RYERSON, A. B.; PETERS, E. S.; COUGHLIN, S. S. et al. Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998–2003. **Cancer.**, v. 113, n. 10, p. 2901–2909, 2008.

SANTOS, L. C. O.; BATISTA, O. M.; CANGUSSU, M. C. T. Characterization of oral cancer diagnostic delay in the state of Alagoas. **Braz J Otorhinolaryngol.**, v. 76, n. 4, p. 416-22, 2010.

SANTOS, L. C. O.; CANGUSSU, M. C. T.; BATISTA, O. M.; SANTOS, J. P. Câncer bucal: amostra populacional do estado de Alagoas em hospital de referência. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 75, n. 4, p. 524-9, 2009.

SANTOS, L. P. S.; CARVALHO, F. S.; CARVALHO, C. A. P.; SANTANA, D. A. Características de Casos de Câncer Bucal no Estado da Bahia, 1999-2012: um Estudo de Base Hospitalar. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 61, n. 1, p. 7-14, 2015.

SANTOS, M. G. C.; NÓBREGA, D. R. M.; NEVES, G. V.; MEDEIROS, H. C. M.; PEREIRA, J. V.; GOMES, D. Q. C. Characterization of late diagnosis of oral cancer in a Brazilian city. **Rev Cubana Estomatol**, v. 52, n. 3, 2015.

SANTOS, V. C.; ASSIS, A. M. A.; FERREIRA, S. M. S.; DIAS, E. P. D. Câncer de boca: análise do tempo decorrido da detecção ao início do tratamento em centro de Oncologia de Maceió. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 69, n. 2, p. 159-64, 2012.

SCOTT, S. E.; GRUNFELD, E. A.; McGURK, M. Patient's delay in oral cancer: a systematic review. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 34, p. 337–43, 2006.

SCOTT, S. E.; GRUNFELD, E. A.; MCGURK, M. The idiosyncratic relationship between diagnostic delay and stage of oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncol**, v. 41, p. 396–403, 2005.

SILVA et al. Perfil clínico-epidemiológico do carcinoma epidermoide bucal em pacientes adultos jovens dos 20 aos 45 anos: revisão sistemática. **RFO UPF**, Passo Fundo, v. 24, n. 1, p. 89-95, 2019.

SILVA et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de boca e orofaringe atendidos no Hospital Aristides Maltez no período entre 2000 e 2006. **Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador**, v. 12, especial, p. 411-418, 2013.

SILVA, P. S. L.; LEÃO, V. M. L.; SCARPEL, R. D. Caracterização da população portadora de câncer de boca e orofaringe atendida no setor de cabeça e pescoço em hospital de referência na cidade de Salvador-BA. **Revista CEFAC**, v. 11, n. 3, 2009.

SOUSA, F. A. C. G. Estudo epidemiológico descritivo do carcinoma epidermoide bucal em uma população brasileira. **Cienc Odontol Bras**, v. 11, n. 4, p. 24-29, 2008.

SOUZA JÚNIOR, S. A. Etiopatogenia do câncer bucal: fatores de risco e proteção. **Sábios: Rev Saúde & Biol.**, v. 1, n. 2, p. 48-58, 2006.

SOUZA, R. M.; SAKAE, T. M.; GUEDES, A. L. Características clínico-epidemiológicas de pacientes portadores de carcinomas da cavidade oral e orofaringe em clínica privada no sul do Brasil. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 37, n. 2, 2008.

TATARU, D.; MAK, V.; SIMO, R.; DAVIES, E. A.; GALLAGHER, J. E. Trends in the epidemiology of head and neck cancer in London. **Clin Otolaryngol.**, v. 42, n. 1, p.104-114, 2017.

TCHERNEV, G.; CARDOSO, J. C.; PIDAKEV, I.; WOLLINA, U.; LOTTI, T.; LOTTI, J.; GIANFALDONI, S.; MAXIMOV, G. K.; LOZEV, I. Neglected under lip cancer. **Open Access Maced J Med Sci**, v. 6, n. 1, p. 87-88, 2018.

TURATI, M.; GARAVELLO, W.; TRAMACERE, I.; BAGNARDI, V.; ROTA, M.; SCOTTI, L.; ISLAMI, F.; CORRAO, G.; BOFFETTA, P.; LA VECCHIA, C.; NEGRI, E. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: Results by subsites. **Oral Oncology**, v. 46, n. 10, p. 720-26, 2010.

UICC - UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL. **TNM Classification of Malignant Tumours**. 8th Edition. Editado por BRIERLEY, J.

D.; GOSPODAROWICZ, M. K.; WITTEKIND, C. Editora John Wiley & Sons Ltd, 2017.

UICC – UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL. **TNM Classification of Malignant Tumours - 8th edition: Changes between the 7th and 8th editions.** Jan. 2018. Disponível em: <https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/TNM_Classification_of_Malignant_%20Tumours_8th_edition_24%20Jan%202018.pptx>. Acesso em: 26 fev. 2020.

VILLAGÓMEZ-ORTÍZ, V. J. et al. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. **Cirugía y Cirujanos**, v. 84, n. 5, p. 363–368, 2016.

VOLKWEIS, M. R.; BLOIS, M. C.; ZANIN, R.; ZAMBONI, R. Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer bucal em um CEO. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v. 14, n. 2, p. 63–70, 2014.

WALBOOMERS, J. M.; JACOBS, M. V.; MANOS, M. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol**, v. 189, p.12-19, 1999.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; van der WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **J Oral Pathol Med**, v. 36, p. 575-580, 2007.

WEATHERSPOON, D. J.; CHATTOPADHYAY, A.; BOROUMAND, S.; GARCIA, A. I. Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer Incidence Trends and Disparities in the United States: 2000–2010. **Cancer Epidemiol**, v. 39, n. 4, p. 497–504, 2015.

WILDT, J.; BUNDGAARD, T.; BENTZEN, S.M. Delay in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. **Clin. Otolaryngol.**, v. 20, p. 21-25, 1995.

WRIGHT, J. M. A review and update of oral precancerous lesions. **Tex Dent J**, v. 115, n. 6, p. 15-9, 1998.

WUNSCH-FILHO, V.; CAMARGO, E. A. The burden of mouth cancer in Latin America and the Caribbean: Epidemiologic issues. **Semin Oncol**, v. 28, n. 2, p. 158-68, 2001.

ANEXOS

Anexo 1 – Códigos das neoplasias de lábio, cavidade oral e faringe segundo a 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 10 – Versão 2016) (OMS, 2016), em consonância com a CID-O-3 (OMS, 2000):

C00	Neoplasia maligna do lábio
C01	Neoplasia maligna da base da língua
C02	Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua
C03	Neoplasia maligna da gengiva
C04	Neoplasia maligna do assoalho da boca
C05	Neoplasia maligna do palato
C06	Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da boca
C07	Neoplasia maligna da glândula parótida
C08	Neoplasia maligna de outras glândulas salivares maiores e as não especificadas
C09	Neoplasia maligna da amígdala
C10	Neoplasia maligna da orofaringe
C11	Neoplasia maligna da nasofaringe
C12	Neoplasia maligna do seio piriforme
C13	Neoplasia maligna da hipofaringe
C14	Neoplasia maligna de outras localizações e de localizações mal definida, do lábio, cavidade oral e faringe

Anexo 2 – Critérios avaliados no estadiamento TNM (UICC, 2017):

T	Extensão do tumor primário
N	Ausência ou presença e extensão de metástase para os linfonodos regionais
M	Ausência ou presença de metástase à distância

Notas: A adição de números a estes três componentes indica a extensão da doença maligna. Depois de atribuir as categorias T, N e M, elas podem ser agrupadas em estádios (0, I, II, III e IV). A classificação e os estádios TNM são estabelecidos no diagnóstico e devem permanecer inalterados nos prontuários médicos.

Anexo 3 – Classificações T (Tumor primário) para neoplasias da orofaringe (UICC, 2017):

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>

Neoplasias da orofaringe p16 negativo ou neoplasias da orofaringe sem imuno-histoquímica p16		Neoplasias que apresentam superexpressão imuno-histoquímica p16 positiva.	
T1	Tumor 2 cm ou menos na sua maior dimensão	T1	Tumor 2 cm ou menos na sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 2 cm mas não mais de 4 cm em sua maior dimensão	T2	Tumor com mais de 2 cm mas não mais de 4 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor com mais de 4 cm na maior dimensão ou extensão para superfície lingual da epiglote	T3	Tumor com mais de 4 cm na maior dimensão ou extensão para superfície lingual da epiglote
T4a	Tumor invade qualquer um dos seguintes: laringe,* músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), pterigóideo medial, palato duro ou mandíbula	T4	Tumor invade qualquer um dos seguintes: laringe,* músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), pterigóideo medial, palato duro, mandíbula*, músculo pterigóideo lateral, lâminas pterigóides, nasofaringe lateral, base do crânio; ou encapsula a artéria carótida
T4b	Tumor invade qualquer um dos seguintes: músculo pterigóideo lateral, lâminas pterigóides, nasofaringe lateral, base do crânio; ou encapsula a artéria carótida		

Nota: *Extensão mucosa para a superfície lingual da epiglote de tumores primários da base da língua e valécula não constitui invasão da laringe.

Anexo 4 – Classificações N (Linfonodos regionais) para neoplasias da orofaringe (UICC, 2017):

Orofaringe - p16 negativo	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase linfonodal regional
N1	Metástase em um único linfonodo ipsilateral, 3 cm ou menos na sua maior dimensão sem extensão extranodal
N2	Metástase descrita como:
N2a	Metástase em um único linfonodo ipsilateral com mais de 3 cm mas não mais que 6 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum com mais de 6 cm em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 6 cm em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
N3a	Metástase em um linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal
N3b	Metástase em um único ou múltiplos linfonodos com extensão clínica extranodal *

Notas: *A presença de envolvimento da pele ou invasão de tecidos moles com fixação/implantação profunda ao músculo subjacente ou estruturas adjacentes ou sinais clínicos de envolvimento do nervo é classificada como extensão clínica extranodal.

Linfonodos da linha média são considerados linfonodos ipsilaterais.

Orofaringe - p16 positivo	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase linfonodal regional
N1	Metástase unilateral, em linfonodo (s), todos com 6 cm ou menos na maior dimensão
N2	Metástase contralateral ou bilateral em linfonodo (s), todos com 6 cm ou menos na maior dimensão
N3	Metástase em linfonodo (s) maior que 6 cm de dimensão

Nota: Linfonodos da linha média são considerados linfonodos ipsilaterais.

Anexo 5 - Classificações M (Metástase à distância) para neoplasias da orofaringe (UICC, 2017):

M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância

Anexo 6 - Classificações T (Tumor primário) para neoplasias da hipofaringe (UICC, 2017):

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado a um subsítio da hipofaringe (ou 2 cm ou menos em sua maior dimensão)
T2	Tumor invade mais de um subsítio da hipofaringe ou sítio adjacente, ou mede mais de 2 cm, mas não mais de 4 cm em sua maior dimensão, sem fixação de hemilaringe
T3	Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão, ou com fixação de hemilaringe ou extensão ao esôfago
T4a	Tumor invade qualquer um dos seguintes: cartilagem tireoide/cricóide, osso hióide, glândula tireoide, esôfago, tecido mole do compartimento central*
T4b	O tumor invade a fáscia pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade as estruturas do mediastino

Nota: *O tecido mole do compartimento central inclui os músculos da cinta pré-laríngea e a gordura subcutânea.

Anexo 7 – Classificações N (Linfonodos regionais) para neoplasias da hipofaringe (UICC, 2017):

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase linfonodal regional
N1	Metástase em um único linfonodo ipsilateral, 3 cm ou menos na sua maior dimensão sem extensão extranodal
N2	Metástase descrita como:
N2a	Metástase em um único linfonodo ipsilateral com mais de 3 cm mas não mais que 6 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal

N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum com mais de 6 cm em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 6 cm em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
N3a	Metástase em um linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal
N3b	Metástase em um único ou múltiplos linfonodos com extensão clínica extranodal *

Notas: *A presença de envolvimento da pele ou invasão de tecidos moles com fixação/implantação profunda ao músculo subjacente ou estruturas adjacentes ou sinais clínicos de envolvimento do nervo é classificada como extensão clínica extranodal. Linfonodos da linha média são considerados linfonodos ipsilaterais.

Anexo 8 - Classificações M (Metástase à distância) para neoplasias da hipofaringe (UICC, 2017):

M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância

Anexo 9 - Classificações T (Tumor primário) para neoplasias da nasofaringe (UICC, 2017):

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor confinado a nasofaringe, ou se estende a orofaringe e/ou cavidade nasal sem envolvimento parafaríngeo
T2	Tumor com extensão para o espaço parafaríngeo e/ou infiltração dos músculos pterigóideo medial, pterigóideo lateral e/ou pré-vertebrais
T3	Tumor invade estruturas ósseas da vértebra cervical da base do crânio, estruturas pterigóideas e/ou seios paranasais
T4	Tumor com extensão intracraniana e/ou envolvimento de nervos cranianos, hipofaringe, órbita, glândula parótida e/ou infiltração além da superfície lateral do músculo pterigóideo lateral

Anexo 10 – Classificações N (Linfonodos regionais) para neoplasias da nasofaringe (UICC, 2017):

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
----	---

N0	Sem metástase linfonodal regional
N1	Metástase unilateral, em linfonodo (s) cervical (is) e/ou metástase unilateral ou bilateral em linfonodos retrofaríngeos, com 6 cm ou menos em sua maior dimensão, acima da borda caudal da cartilagem cricóide
N2	Metástase bilateral em linfonodo (s) cervical (is), com 6 cm ou menos em sua maior dimensão, acima da borda caudal da cartilagem cricóide
N3	Metástase em linfonodo (s) cervical (is) maior que 6 cm de dimensão e/ou extensão abaixo da borda caudal da cartilagem cricóide

Nota: Linfonodos da linha média são considerados linfonodos ipsilaterais.

Anexo 11 - Classificações M (Metástase à distância) para neoplasias da nasofaringe (UICC, 2017):

M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância

Anexo 12 - Classificações T (Tumor primário) para neoplasias do lábio e cavidade oral (UICC, 2017):

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão e 5 mm ou menos em profundidade de invasão*
T2	Tumor com 2 cm ou menos na sua maior dimensão e mais de 5 mm mas não mais do que 10 mm de profundidade de invasão ou tumor com mais de 2 cm mas não mais de 4 cm em sua maior dimensão e profundidade de invasão não superior a 10 mm
T3	Tumor com mais de 4 cm na sua maior dimensão ou mais de 10 mm de profundidade de invasão
T4a (Lábio)	Tumor invade através de osso cortical, nervo alveolar inferior, assoalho da boca ou pele (do queixo ou nariz)
T4a (cavidade oral)	O tumor invade através do osso cortical da mandíbula ou do seio maxilar, ou invade a pele da face

T4b (Lábio e cavidade oral)	O tumor invade o espaço mastigador, as lâminas pterigóides ou a base do crânio ou envolve a artéria carótida interna
--------------------------------	--

Nota: *A erosão superficial isolada do osso/alvéolo dentário por um tumor primário gengival não é suficiente para classificar um tumor como T4a.

Anexo 13 – Classificações N (Linfonodos regionais) para neoplasias do lábio e cavidade oral (UICC, 2017):

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase linfonodal regional
N1	Metástase em um único linfonodo ipsilateral, 3 cm ou menos em sua maior dimensão sem extensão extranodal
N2	Metástase descrita como:
N2a	Metástase em um único linfonodo ipsilateral, maior que 3 cm, mas não maior que 6 cm em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum com mais de 6 cm em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior que 6 cm em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
N3a	Metástase em um linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal
N3b	Metástase em um único ou múltiplos linfonodos com extensão clínica extranodal*

Notas: *A presença de envolvimento da pele ou invasão de tecidos moles com fixação/implantação profunda ao músculo subjacente ou estruturas adjacentes ou sinais clínicos de envolvimento de nervo é classificada como extensão clínica extranodal;
Linfonodos da linha média são considerados linfonodos ipsilaterais.

Anexo 14 - Classificações M (Metástase à distância) para neoplasias do lábio e cavidade oral (UICC, 2017):

M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância

Anexo 15 – Estadiamento TNM segundo o sítio da neoplasia (UICC, 2017):

a) Lábio e cavidade oral:

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

b) Orofaringe:

Orofaringe - p16 negativo			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Orofaringe - p16 positivo			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1, T2	N0, N1	M0
Estádio II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Estádio III	T1, T2, T3	N3	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

c) Hipofaringe:

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0

Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

d) Nasofaringe:

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Estádio III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Estádio IVA	T4	N0, N1, N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Apêndice 1 – Caracterização dos casos de câncer de cavidade oral por estadiamento

Tabela - Caracterização dos casos de câncer de cavidade oral da região Norte do Brasil, segundo o estadiamento (2012-2015)

Variáveis	ESTADIAMENTO								
	0-I		p-valor	II-III		p-valor	IV		p-valor
	Homem	Mulher		Homem	Mulher		Homem	Mulher	
*N (%)	17(100,0)	11(100,0)		78(100,0)	31(100,0)		108(100,0)	51(100,0)	
Idade									
<40	0 (0,0)	3(27,3)	0,155	6(7,7)	2(6,7)	0,493	4(3,7)	1(2,0)	0,560
40-49	4 (23,5)	2(18,2)		12(15,4)	3(10,0)		18(16,7)	6(11,8)	
50-59	5(29,4)	2(18,2)		26(33,3)	7(23,3)		41(38,0)	17(33,3)	
60 ou mais	8(47,1)	4(36,4)		34(43,6)	18(60,0)		45(41,7)	27(52,9)	
Diagnóstico e tratamento anteriores									
Sem diag./Sem trat.	4(23,5)	4(36,4)	0,319	19(25,3)	14(45,2)	0,125	33(31,7)	13(26,5)	0,797
Com diag./Sem trat.	11(64,7)	4(36,4)		51(68,0)	16(51,6)		59(56,7)	31(63,3)	
Com diag./Com trat.	2(11,8)	3(27,3)		5(6,7)	1(3,2)		11(10,6)	5(10,2)	
Outros	0(0,0)	0(0,0)		0(0,0)	0(0,0)		1 (1,0)	0(0,0)	
Protocolo de tratamento									
Nenhum	0(0,0)	0(0,0)	0,908	0(0,0)	0(0,0)	0,354	1(0,9)	1(2,0)	0,791
CRG isolada	9(52,9)	5(45,5)		13(16,7)	7(22,6)		8(7,4)	4(7,8)	
CRG+RxT e/ou QT	2(11,8)	2(18,2)		40(51,3)	13(41,9)		58(53,7)	23(45,1)	
RxT isolada	4(23,5)	2(18,2)		8(10,3)	7(22,6)		13(12,0)	9(17,6)	
QT isolada	0(0,0)	0(0,0)		6(7,7)	2(6,5)		16(14,8)	6(11,8)	
Outros	2(11,8)	2(18,2)		11(14,1)	2(6,5)		12(11,1)	8(15,7)	
Status ao fim do tratamento									
Remissão completa	1(8,3)	2(18,2)	0,514	2(3,1)	4(14,3)	0,380	0(0,0)	1(2,3)	0,311
Remissão parcial	2(16,7)	4(36,4)		4(6,2)	2(7,1)		4(4,2)	2(4,5)	
Doença estável	8(66,7)	4(36,4)		33(51,6)	11(39,3)		34(35,8)	19(43,2)	
Doença em progressão	1(8,3)	1(9,1)		13(20,3)	6(21,4)		33(34,7)	10(22,7)	
Suporte terapêutico oncológico	0 (0,0)	0 (0,0)		2(3,1)	0 (0,0)		2(2,1)	3(6,8)	
Óbito	0 (0,0)	0 (0,0)		10(15,6)	5(17,9)		22(23,2)	9(20,5)	

*Os totais podem variar devido aos *missings*.

Missings por variável: Idade (N=1; 0,3%); Diagnóstico e tratamento anteriores (N=9; 3,0%); Status ao fim do tratamento: (N=42; 14,2%).

Apêndice 2 – Caracterização dos casos de câncer de faringe por estadiamento

Tabela - Caracterização dos casos de câncer de faringe da região Norte do Brasil, segundo o estadiamento (2012-2015)

Variáveis	ESTADIAMENTO								
	0-I		p-valor	II-III		p-valor	IV		p-valor
	Homem	Mulher		Homem	Mulher		Homem	Mulher	
*N (%)	3(100,0)	1(100,0)		21(100,0)	9(100,0)		88(100,0)	19(100,0)	
Idade									
<40	0(0,0)	0(0,0)		0(0,0)	1(11,1)		3(3,4)	1(5,3)	
40-49	0(0,0)	0(0,0)	1,000	3(14,3)	0(0,0)	0,225	17(19,3)	3(15,8)	0,699
50-59	1(33,3)	1(100,0)		5(23,8)	1(11,1)		26(29,5)	8(42,1)	
60 ou mais	2(66,7)	0(0,0)		13(61,9)	7(77,8)		42(47,7)	7(36,8)	
Diagnóstico e tratamento anteriores									
Sem diag./Sem trat.	0(0,0)	1(100,0)		3(14,3)	2(28,6)		25(30,5)	8(44,4)	
Com diag./Sem trat.	2(66,7)	0(0,0)	0,135	16(76,2)	2(28,6)	0,057	47(57,3)	10(55,6)	0,215
Com diag./Com trat.	1(33,3)	0(0,0)		2(9,5)	3(42,9)		10(12,2)	0(0,0)	
Outros	0(0,0)	0(0,0)		0(0,0)	0(0,0)		0(0,0)	0(0,0)	
Protocolo de tratamento									
Nenhum	0(0,0)	0(0,0)		1(4,8)	0(0,0)		4(4,5)	1(5,3)	
CRG isolada	0(0,0)	0(0,0)		1(4,8)	0(0,0)		3(3,4)	0(0,0)	
CRG+RxT e/ou QT	2(66,7)	0(0,0)	1,000	11(52,4)	5(55,6)	0,803	40(45,5)	11(57,9)	0,784
RxT isolada	1(33,3)	0(0,0)		1(4,8)	1(11,1)		13(14,8)	2(10,5)	
QT isolada	0(0,0)	0(0,0)		2(9,5)	0(0,0)		10(11,4)	3(15,8)	
Outros	0(0,0)	0(0,0)		5(23,8)	3(33,3)		18(20,5)	2(10,5)	
Status ao fim do tratamento									
Remissão completa	0(0,0)	1(100,0)		1(6,2)	0(0,0)		3(3,8)	0(0,0)	
Remissão parcial	0(0,0)	0(0,0)		0(0,0)	0(0,0)		3(3,8)	0(0,0)	
Doença estável	1(50,0)	0(0,0)		5(31,2)	6(75,0)		24(30,8)	6(37,5)	
Doença em progressão	1(50,0)	0(0,0)	0,223	6(37,5)	1(12,5)	0,234	25(32,1)	4(25,0)	0,853
Suporte terapêutico oncológico	0(0,0)	0(0,0)		0(0,0)	0(0,0)		3(3,8)	1(6,2)	
Óbito	0(0,0)	0(0,0)		4(25,0)	1(12,5)		20(25,6)	5(31,2)	

*Os totais podem variar devido aos *missings*.

Missings por variável: Diagnóstico e tratamento anteriores (N=9; 6,4%); Protocolo de tratamento (N=1; 0,7%); Status ao fim do tratamento: (N=20; 14,2%).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

AUTORIZAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Autorizo a reprodução e/ou divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, desde que citado o autor, título, instituição e ano da dissertação.

Rio Branco-AC, 15/09/2020

Nome do autor: Cristiam Velozo da Silva

Assinatura:

Assinatura manuscrita em azul sobre uma linha horizontal preta. A assinatura é cursiva e abstrata, com um traço longo e curvo que se fecha no final.

Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE