

A importância do diagnóstico precoce de câncer bucal em idosos

The importance of early diagnosis of oral cancer in the elderly

Stella Vidal de Souza Torres¹, Alessandra Sbegue², Sandra Cecília Botelho Costa¹

Recebido da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

Mesmo com o avanço das modalidades terapêuticas para o tratamento do câncer, o carcinoma epidermoide oral possui elevadas taxas de mortalidade. Este artigo teve por finalidade revisar e discutir essa questão. Grande parte dos casos diagnosticados da doença é detectada em sua fase avançada, em indivíduos de baixa renda, com pouca escolaridade e com limitado acesso aos serviços de saúde. No entanto, essa neoplasia pode ser prevenida por meio de ações que facilitem a identificação dos principais fatores de risco, que são, em sua maioria, de ordem socioambiental. Práticas de prevenção e promoção de saúde, que busquem o diagnóstico precoce de lesões suspeitas, possibilitam maiores chances de cura e de aumento da sobrevida dos pacientes, especialmente entre os idosos.

Descritores: Carcinoma de células escamosas/diagnóstico; Detecção precoce de câncer; Envelhecimento; Promoção da saúde; Saúde do idoso

ABSTRACT

Even with the advance of therapeutic modalities for the treatment of cancer, the oral squamous cell carcinoma has high rates of mortality. This article aimed to review and discuss about this issue. A large part of diagnosed cases of the disease is detected in the advanced stage, in individuals of low income, with little education and limited access to health services. However, this neoplasm can be prevented through actions that facilitate the identification of the main risk factors, which are, in its majority,

of socio-environmental causes. Practices of prevention and health promotion that seek the early diagnosis of suspicious lesions allow greater chances of cure and increased survival of the patients, especially among the elderly.

Keywords: Carcinoma, squamous cell/diagnosis; Early detection of cancer; Aging; Health promotion; Health of the elderly

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um problema de saúde pública mundial. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que, no ano de 2030, ocorram 27 milhões de casos novos de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas conviverão com a doença.⁽¹⁾ O câncer bucal responde por quase 3% dos casos de câncer no mundo, e o carcinoma de células escamosas (CCE) é a neoplasia maligna mais comum, correspondendo a aproximadamente 90 a 95% de todas as neoplasias malignas encontradas nesta região.⁽²⁾

No Brasil, o câncer oral é preocupante, com alta incidência e mortalidade na população. De acordo com estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA),^(3,4) o câncer de cavidade oral representa quase 4% de todas as neoplasias malignas, sendo o quinto mais incidente entre os homens e o 12^o entre as mulheres; é mais prevalente nas Regiões Sudeste, Nordeste e Sul do país. Grande parte dos casos diagnosticados da doença é detectada em sua fase avançada, em indivíduos de baixa renda, com pouca escolaridade e com limitado acesso aos serviços de saúde. No entanto, essa neoplasia pode ser prevenida por meio de ações que facilitem a identificação dos principais fatores de risco, que são, em sua maioria, de ordem socioambiental, e pela realização de práticas que busquem o diagnóstico precoce de lesões suspeitas, possibilitando, assim, maiores chances de cura e um aumento da sobrevida dos pacientes, especialmente entre os idosos.

O câncer da cavidade oral é mais comum em homens caucasianos na quinta década de vida. Tabagismo, etilismo e algumas infecções virais, como por papilomavírus humano (HPV) ou Epstein-Barr vírus (EBV), também são fatores de risco para o desenvolvimento do câncer oral, tendo sido demonstrados por vários autores na literatura.^(5,6)

Esse tipo de câncer pode ser detectado simplesmente com visualização da cavidade oral em busca de lesões, sendo um método de baixo custo e que pode ser feito pelo próprio indivíduo. Apesar disso, a maior parte dessas neoplasias é diagnosticada nas fases mais avançadas da doença (estágios III e IV).⁽⁷⁾

Costa et al.,⁽⁸⁾ realizaram um estudo em Piracicaba (SP) e concluíram que, apesar de a maioria dos idosos já ter ouvido

1. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

2. Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 25/11/2015 – Data de aceite: 18/01/2016

Conflito de interesses: não há.

Fontes de Financiamento: não há.

Endereço para correspondência:

Stella Vidal de Souza Torres

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Cidade Universitária Zeferino Vaz

CEP: 13083-887 – Campinas, SP, Brasil

E-mail: stellavidal@yahoo.com.br

falar em câncer oral, menos da metade deles sabe como se prevenir. A falta de informação da população geral e dos profissionais de saúde sobre a prevenção dessa neoplasia, principalmente em indivíduos expostos a fatores de risco, atrasa o diagnóstico dessa neoplasia. Isso diminui a eficácia do tratamento e aumenta a gravidade das sequelas secundárias a ele, principalmente relacionadas à deglutição e à fonação, além de elevar os índices de mortalidade.⁽⁹⁾

CÂNCER ORAL EM IDOSOS

Uma das mais altas incidências de câncer de boca e orofaringe do mundo é a encontrada no Brasil.⁽¹⁰⁾ Ainda, a incidência de casos de câncer de boca em indivíduos idosos tem crescido significativamente. Em parte, isso decorre do aumento da longevidade da população brasileira.

Por apresentar um tratamento muitas vezes agressivo, o estado de saúde geral do paciente é sempre levado em consideração. O fato de ser idoso e possuir um diagnóstico de câncer requer uma atenção com relação ao tratamento. Por vezes, ele foi executado de forma paliativa, baseado na crença de que o paciente não suportaria a terapia e morreria em sua decorrência, acreditando que o tratamento seria mais agressivo do que a própria lesão.⁽¹⁰⁻¹²⁾ No entanto, estudos recentes vêm mostrando o contrário.

Estudo realizado por Perussi et al.,⁽¹³⁾ mostraram que não houve diferença entre os grupos de idade, quando analisados alguns parâmetros de evolução da gravidade da doença, como indivíduos que morreram antes do início do tratamento e o tempo de sobrevida dos mesmos. No entanto, por ser o câncer um processo marcado pela falta de controle da proliferação celular, existe a indicação de que a evolução da doença pode variar em conformidade com algumas características clínicas ou patológicas. Desta forma, existe a possibilidade de que a evolução nos indivíduos que desenvolvem câncer em idade mais avançada seja diferente daqueles acometidos pela doença quando mais jovens. A ausência de complicações associadas ao processo de envelhecimento, além de uma menor prevalência de doenças debilitantes, pode significar uma melhora na evolução da doença nos pacientes mais velhos.⁽⁹⁾

Estudo conduzido por pesquisadores do *Rabin Medical Center*, de Tel Aviv, em Israel, mostrou que o comportamento do câncer de boca em pacientes com mais de 75 anos não é diferente do de outras faixas etárias, além de o tratamento ter, estatisticamente, o mesmo efeito nesse grupo. Os pesquisadores perceberam que a taxa de sobrevida de 5 anos observada nos pacientes com mais de 75 anos de idade foi maior do que no grupo com menor idade, sendo 65% vs. 58% no grupo dos mais jovens.⁽¹⁰⁾

A maior dificuldade no tratamento do câncer de boca nos pacientes idosos tem sido o diagnóstico tardio da doença – assim como acontece em qualquer faixa etária de pessoas acometidas por essa patologia. As investigações do perfil e da sobrevivência dos pacientes, de acordo com as regiões anatômicas específicas, fornecem bases científicas para orientar campanhas de prevenção educativas para o diagnóstico precoce e o tratamento dessa doença, que quase sempre começa num local de fácil visualização e inspeção para o próprio paciente.⁽¹¹⁾ Uma lesão que

apresenta mais de 3cm já é considerada em fase avançada e, devido ao seu perfil biológico, o carcinoma epidermoide pode, em pouco tempo, atingir esse tamanho. Por esse fato, é importante alertar os pacientes para a realização de exames periódicos, feitos por profissionais, bem como para o autoexame da cavidade oral, com o intuito de observar a presença de sinais que possam ser indicativos de câncer, como aumentos no tecido mucoso, presença de caroços, úlceras ou manchas brancas, vermelhas ou escuras, podendo causar sangramento e dor para que, assim, em casos de suspeita da doença, possam ser realizados exames complementares, como a citologia esfoliativa ou a biópsia da lesão, no intuito de ser realizado um diagnóstico precoce da doença.

Apesar de os estudos associando o perfil dos pacientes conforme o tempo de evolução das lesões serem escassos, é consenso na literatura que pacientes diagnosticados em estágio tardio da doença têm maiores índices de mortalidade.⁽¹²⁾ De acordo com Kowalski e Souza,⁽¹⁴⁾ as causas mais importantes no atraso do diagnóstico são a evolução inicial sem sintomatologia, o reduzido conhecimento sobre a doença entre pacientes e profissionais, o medo do diagnóstico e as dificuldades ao acesso médico. O tempo médio que os pacientes demoram a procurar cuidados profissionais varia de 3 a 5 meses para o câncer bucal.⁽¹⁵⁾

FATORES DE RISCO

A literatura científica reconhece que os dois principais fatores de risco relacionados ao câncer bucal são o hábito de fumar e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas. No entanto, outros fatores têm sido associados ao desenvolvimento do câncer de boca e orofaringe, que incluem agentes biológicos, como o HPV, higiene oral precária, história pregressa de neoplasia do trato aerodigestório e exposição à luz ultravioleta em excesso (câncer de lábio).^(1,3,4,7)

Tabaco

O ato de fumar, durante anos, foi interpretado como um estilo de vida. Atualmente, esse equívoco foi elucidado pelo entendimento de que o tabagismo é uma doença resultante da dependência da nicotina, sendo classificado no Código Internacional de Doenças (CID-10) no grupo de transtornos mentais e de comportamentos decorrentes do uso de substâncias psicoativas. Além disso, as inúmeras substâncias presentes na composição dos produtos do tabaco são fatores causais para cerca de 50 doenças tabaco-relacionadas ao grupo de doenças crônicas, como câncer, as cardíacas, as cerebrovasculares e as respiratórias.^(16,17)

De acordo com a OMS, cerca de 90% dos pacientes diagnosticados com câncer de boca são tabagistas. O cigarro representa o maior risco para o desenvolvimento dessa doença, sendo que seu risco varia de acordo com o consumo, ou seja, quanto mais frequente for o ato de fumar, maiores as chances de desenvolver câncer de boca.⁽¹⁷⁾

Para definir a intensidade de tabagismo dos fumantes, emprega-se a unidade maço/ano (UMA = número de maços por dia x anos que fumou). Ela determina a quantidade de maços fumados por um determinado tempo, tendo como base a unidade

maço/ano, ou seja, o número de maços de cigarros fumados por dia por 1 ano. De modo que, se um indivíduo fumou 1 maço ao dia por 10 anos ou 2 maços ao dia por 5 anos, ele terá fumado 10 anos/maço.

Por outro lado, quando se deseja investigar a exposição do indivíduo ao tabagismo, levando-se em conta o número de cigarros consumidos por dia, utiliza-se o cálculo da carga tabágica em anos/maço, que é calculada de acordo com o número de cigarros consumidos por dia, dividido por 20 (1 maço = 20 cigarros) e multiplicado pelo número de anos que o paciente fumou. Assim, o paciente que fez uso de 30 cigarros por dia durante 15 anos ($30/20 \times 15$) tem carga tabágica de 22,5 anos-maço.⁽¹⁸⁾

Vale salientar que uma pessoa que possui uma carga tabágica maior do que 20 anos/maço já possui grandes chances de apresentar qualquer patologia associada ao tabaco e que o risco diminui após 15 a 20 anos de cessação.

O risco de câncer aumenta de acordo com o início precoce do tabagismo, a quantidade de cigarros fumados e o número de anos que a pessoa fuma. Assim, o tabaco, além de ser um fator de risco para o câncer, é também um importante fator que dificulta o tratamento e o controle das neoplasias em geral.⁽¹⁹⁾

Dados da literatura científica demonstram que o tabagismo após o diagnóstico de câncer ainda não é rotineiramente abordado como uma doença que necessite de tratamento, de modo que a continuidade do hábito contribui para um maior risco de complicações durante o tratamento e a diminuição das respostas à radio e quimioterapia, além de possibilitar o agravamento de doenças tabaco-relacionadas. Com isso, pode haver um aumento no risco de recidiva e o surgimento de um segundo tumor primário, ocasionando a diminuição da qualidade de vida do indivíduo e, conseqüentemente, de sua sobrevivência global.⁽¹⁸⁾

Em uma esfera maior, além dos riscos e danos causados à saúde, o tabagismo compromete o desenvolvimento social e econômico, bem como afeta a sustentabilidade ambiental. Em virtude da carga das doenças tabaco-relacionadas terem um grande impacto no sistema de saúde é que a cessação do hábito deve ser estimulada.⁽¹⁷⁾

No entanto, mesmo informados a respeito de ser o tabagismo um fator de risco e de aumento da morbidade durante o tratamento, muitos pacientes permanecem fumando. Dados da literatura explicam que o tabagismo após o diagnóstico de câncer ainda não é rotineiramente abordado como uma doença que necessita de tratamento, uma vez que a dependência nicotínica caracteriza-se pelo uso e necessidade tanto física como psicológica, apesar do conhecimento de seus efeitos prejudiciais.^(16,17,19)

Etilismo

O risco de desenvolver câncer de boca também está associado ao consumo regular de bebidas alcoólicas.

No Brasil, Leite e Koifman⁽²⁰⁾ encontraram que 59,3% dos pacientes ingeriam bebidas alcólicas e, destes, 69,1% usavam bebidas destiladas. O sítio anatômico esteve relacionado com a ingestão de álcool em consumidores diários, localizando-se principalmente na língua, nos lábios e no assoalho bucal.

O álcool está associado com o aumento da proliferação celular. O consumo de álcool, especialmente o etanol, interfere no reparo do DNA e pode ter um efeito imunossupressor.⁽²¹⁾

Por um mecanismo ainda desconhecido, o álcool é capaz de impossibilitar que as células epiteliais organizem a barreira de permeabilidade, que é fundamentalmente composta por lipídios e que possui a função de impedir a desidratação e a penetração de agentes externos.^(22,23)

Evidências epidemiológicas têm demonstrado que um maior acúmulo microbiano decorrente de uma má higiene oral seria capaz de promover uma maior produção de acetaldeído por meio da metabolização do etanol da saliva, especialmente entre os consumidores de grandes quantidades de álcool.

O processo se dá pela conversão do álcool pela enzima álcool desidrogenase (ADH) em acetaldeído, e este em acetato, pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH). O acetato alcança diferentes partes do organismo, podendo ser utilizado na produção de energia ou de outras moléculas, pela rota de degradação semelhante à da glicose. No entanto, como a atividade da ALDH é baixa na cavidade oral, pode haver acúmulo de acetaldeído no epitélio bucal.⁽²⁴⁾

Entre as principais espécies envolvidas nesse processo, estão a *Candida albicans* e a *Neisseria*, por possuírem alta atividade de ADH e por estarem presentes na mucosa oral de indivíduos alcoolistas.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Assim, a produção de acetaldeído e a presença de micro-organismos bucais em indivíduos com higiene bucal precária pode explicar a relação entre *status* bucal e risco de desenvolvimento de câncer de boca.^(25,28)

Radiação solar

A luz ultravioleta representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer de lábio, já que a incidência aumenta principalmente nas pessoas de pele clara, com ocupações externas e que residam ou trabalhem em áreas rurais.⁽¹⁷⁾

Papilomavírus humano

Foi no início da década de 1980 que um estudo conduzido por Syrjänen et al.⁽²⁹⁾ sugeriu o envolvimento do HPV com o câncer bucal, quando os autores associaram as alterações celulares encontradas em lesões malignas e pré-malignas da boca às mesmas que ocorriam no câncer de cérvix uterino.

Estas conclusões continuam válidas após anos de investigação sobre o assunto, apontando que o HPV parece estar associado a uma proporção de carcinomas orais. Além disso, estudos realizados entre grupos de faixas etárias distintas não mostraram nenhuma diferença significativa na incidência de HPV entre pacientes mais novos e mais velhos, sugerindo um papel semelhante para o HPV em todos os grupos etários.^(30,31)

Lábios, palato, língua, gengiva, úvula, tonsilas e assoalho da boca têm sido os locais de maior predileção do vírus dentro da cavidade oral. O assoalho de boca, por ser uma região inundada por saliva, propicia a presença de agentes cancerígenos, como o fumo e o álcool, e permite maior oportunidade para a ação deletéria viral.^(32,33)

O diagnóstico do HPV na mucosa oral pode ser realizado pelo exame clínico da lesão, citologia e biópsia, sendo que o aspecto citológico da infecção por HPV caracteriza-se por critérios

maiores e menores. O primeiro baseia-se na presença de coló-citos clássicos, halos citoplasmáticos perinucleares e displasias nucleares, enquanto que os critérios menores têm como característica a presença de diskeratócitos, metaplasia imatura atípica, macrócitos e binucleação.⁽³⁴⁾

Os métodos usados para a detecção do DNA do HPV nas lesões variam de acordo com a sensibilidade e a especificidade dos mesmos. São divididos em três categorias: (1) baixa sensibilidade, compreendendo a imuno-histoquímica e a hibridização *in situ*; são capazes de detectar o vírus quando presente em mais de dez cópias do DNA viral por célula; (2) moderada sensibilidade, a hibridização *Southern blot*, o *dot blot* e a hibridização *dot* reversa; o vírus é detectado somente quando houver de uma a dez cópias do DNA viral por célula; (3) alta sensibilidade, que engloba a reação em cadeia da polimerase (PCR), método pelo qual é possível detectar o vírus em menos de uma cópia do DNA viral por célula.

Na literatura científica, a presença de HPV em mucosa normal apresenta dados bastante conflitantes, em virtude da variabilidade de escolhas de métodos, bem como dos grupos de pacientes pesquisados. No entanto, a PCR tem sido a técnica de biologia molecular mais utilizada para a detecção do DNA do HPV em boca.

Quanto à prevalência do HPV em mucosa oral, a média encontrada tem sido descrita entre 20 a 30%, sendo os tipos 6, 11, 16 e 18 os mais prevalentes. Sua detecção ocorre em cerca de duas a três vezes mais nas lesões pré-cancerosas da mucosa oral e quase cinco vezes mais nos carcinomas orais.⁽³⁵⁾

O potencial oncogênico do HPV de alto risco se deve à sua capacidade de inserir fragmentos específicos de DNA (genes E5, E6 e E7) no genoma celular do hospedeiro. Como resultado dessa integração, essas proteínas virais desregularam algumas das principais funções dos fatores de supressão tumoral, como p21, p53 e pRb, resultando em defeitos nos mecanismos celulares de apoptose, de reparação do DNA e de controle do ciclo celular, tornando-se capaz de se perpetuar dentro da célula.⁽³⁶⁾

Há ainda que se destacar que a infecção pelo HPV se diferencia das clássicas enfermidades de transmissão sexual. Pelo fato de o vírus possuir a capacidade de se manter latente, as lesões podem aparecer muitos anos depois da aquisição, como uma consequência da diminuição da defesa imunológica e um sinal de reativação viral.

Outros fatores

Pacientes com câncer de boca apresentam higiene bucal deficiente, e dieta pobre em proteínas, vitaminas e minerais, e rica em gorduras.

IMUNOSSENESCÊNCIA

O sistema imune tem um papel fundamental no desenvolvimento das neoplasias. Os tumores são formados por meio mutações no DNA, principalmente devido aos fatores oncogênicos já citados, que impedem o processo de apoptose celular, levando as células a se dividirem sem controle. Em um organismo com

sistema imunológico totalmente funcionante, as células que participam da imunidade, como células *natural killer* (NK), macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B, causam a destruição das células que sofreram mutação, impedindo o desenvolvimento de um tumor. Essa identificação pelas células imunes se dá pela identificação de antígenos de superfície presentes nas células tumorais, que são antígenos próprios modificados, e que passam, então, a ser reconhecidos como estranhos ao organismo. Além da destruição, o sistema imune também é capaz de gerar memória imunológica contra o antígeno de superfície identificado, impedindo a recorrência desse tumor.⁽³⁷⁾

No entanto, no caso de um indivíduo com imunocompetência diminuída ou um tumor com células pouco imunogênicas, as células neoplásicas conseguem contornar a vigilância que o sistema imune realiza. Assim, não há eliminação da totalidade dessas células, e o tumor consegue se desenvolver.^(37,38)

SOBREVIDA

Tanto o envelhecer como o morrer são fenômenos inerentes à vida em todas as suas formas. Dentre as muitas definições de envelhecimento, uma é muito utilizada na área de saúde. A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) o define como um processo sequencial, individual, acumulativo, irreversível, universal, não patológico, de deterioração de um organismo maduro, próprio a todos os membros de uma espécie, de maneira que o tempo o torne menos capaz de fazer frente ao estresse do meio-ambiente e, portanto, aumente sua possibilidade de morte.

Desta forma, o envelhecimento pode ser compreendido como um processo natural, de diminuição progressiva da reserva funcional dos indivíduos, conhecido como senescência e que, em condições normais, não costuma causar doenças. Já o envelhecimento patológico (senilidade) predispõe o indivíduo à patologias ao longo de sua vida, acarretando uma menor sobrevivência.

Em estudo brasileiro que teve como fonte de dados a Base Onco, realizado com pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), foi encontrado que a taxa de sobrevivência específica em 5 anos foi de 60%. Os fatores associados à menor sobrevivência específica foram ter idade >40 anos; apresentar estágio III ou IV; localização em língua, assoalho de língua e base de língua; não realizar tratamento cirúrgico; realizar somente quimioterapia, ou radioterapia e quimioterapia; e residir em determinados Estados do Brasil.⁽³⁹⁾

De acordo com o INCA, nos últimos anos, a taxa global de novos casos de câncer de boca e orofaringe tem se mantido estável para homens e com pouco de decréscimo para as mulheres. No entanto, o número de casos relacionados à infecção pelo vírus do HPV vem aumentando tanto em homens como em mulheres brancas.

O diagnóstico precoce é o meio mais eficaz de que se dispõe para melhorar o prognóstico do câncer e, conseqüentemente, aumentar a taxa de sobrevivência. Vale ressaltar que quando os pacientes com diagnósticos recentes de câncer de boca e orofarin-

ge são minuciosamente examinados, uma pequena porcentagem pode desenvolver outro câncer em região próxima, como laringe, esôfago ou pulmão. Entre aqueles que foram curados do câncer de boca e orofaringe, alguns desenvolverão mais tarde outro câncer em áreas como pulmão, boca, faringe e laringe.

Por esse motivo, os pacientes com diagnósticos de câncer de boca e orofaringe devem fazer exames de acompanhamento para o resto de suas vidas. Haverá, também, necessidade de evitar o consumo de tabaco e álcool, pois são fatores de risco de desenvolver um segundo câncer.

CONCLUSÃO

O carcinoma epidermoide oral exibe elevadas taxas de mortalidade, mesmo com o avanço das modalidades terapêuticas, o que se atribui, principalmente, à resposta variada ao tratamento e à falha no diagnóstico precoce. Grande parte dos casos diagnosticados da doença é detectada em sua fase avançada, em indivíduos de baixa renda, com pouca escolaridade e com limitado acesso aos serviços de saúde. No entanto, essa neoplasia pode ser prevenida por meio de ações que facilitem a identificação dos principais fatores de risco, que são, em sua maioria, de ordem socioambiental, e pela realização de práticas que busquem o diagnóstico precoce de lesões suspeitas, possibilitando maiores chances de cura e um aumento da sobrevida dos pacientes.

Uma vez que essa patologia predispõe à perda da funcionalidade com consequente diminuição de sua qualidade de vida e de sobrevida, investimentos científicos na área do envelhecimento, especialmente com idosos portadores de câncer, são necessários, para que ocorra melhoria das políticas públicas, com o intuito de promoção e prevenção de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). INCA e Ministério da Saúde apresentam estimativas de câncer para 2014. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [citado 2016 Jan 17]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site+/home+/noticias/2013/inca_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014
2. Choi KK, Kim MJ, Yun PY, Lee JH, Moon HS, Lee TR, et al. Independent prognostic factors of 861 cases of oral squamous cell carcinoma in Korean adults. *Oral Oncol.* 2006;42(2):208-17.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativas 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [citado 2015 Ago 26]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042014.pdf
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativas 2014: incidência de câncer no Brasil: tabela dos Estados. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [citado 2015 Ago 26]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=BR>
5. Volkweis MR, Blois, MC, Zanin R, Zamboni R. Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer bucal em um CEO. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2014;14(2):63-70.
6. Carvalho SH, Soares MS, Figueiredo RL. Levantamento epidemiológico dos casos de câncer de boca em um hospital de referência em Campina Grande, Paraíba, Brasil. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr.* 2012;12(1):47-51.
7. Perez RS, Freitas SM, Dedivits RA, Rapoport A, Denardin OV, Andrade Sobrinho J. Estudo epidemiológico do carcinoma espinocelular da boca e orofaringe. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2007; 11(3):271-7.
8. Costa AM, Torres LH, Fonseca DA, Wada RS, Sousa ML. Campanha de prevenção e diagnóstico precoce do câncer bucal: perfil dos idosos participantes. *Rev Bras Odontol.* 2013;70(2):130-5.
9. Scheufen RC, Almedia FC, Silva DP, Araujo M, Palmiere M, Pegoretti T, et al. Prevenção e detecção precoce do câncer de boca: screening em populações de risco. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr.* 2011;11(2):245-49.
10. Soudry E, Preis M, Hod R, Hamzany Y, Hadar T, Bahar G, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients over 75 years old. *Aging Clin Exp Res.* 2011;23(3):231-5.
11. Miyamoto KN, Bruhn RF, Rosa DS, Capelli FA, Kanda JL. Tratamento do carcinoma epidermoide de orofaringe com quimioterapia e radioterapia. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2014; 43(1):1-5.
12. Malafaia O. Experiência de 15 anos com o tratamento paliativo do câncer de esôfago através da tunelização esofágica. *Rev Col Bras Cir.* 1986;13(5):211-5.
13. Perussi MR, Denardin OV, Fava AS, Rapoport A. Carcinoma epidermoide da boca em idosos de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48(4):215-37.
14. Kowalski IS, Souza CP. Social representations of relatives and patients with oral and oropharyngeal squamous carcinoma on the prevention and diagnosis of cancer. *Acta Oncol Bras.* 2001; 21(1):206-10.
15. Wildt J, Bundgaard T, Bentzen SM. Delay in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995; 20(1):21-5.
16. Organização Mundial de Saúde (OMS). Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artmed; 1993.
17. Associação Médica Brasileira (AMB), Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Aliança de Controle do Tabagismo. Projeto Diretrizes. Evidências científicas sobre tabagismo para subsídio ao Poder Judiciário [Internet]. São Paulo: AMB; 2013. [citado 2016 Jan 17]. Disponível em: <http://www.projetoDiretrizes.org.br/diretrizes12/tabagismojudiciario.pdf>
18. Almeida AA, Bandeira CM, Gonçalves AJ, Araújo, AJ. Dependência nicotínica e perfil tabágico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *J Bras Pneumol.* 2014;40(3):286-93.
19. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Implantando um programa de controle do tabagismo e outros fatores de risco em unidades de saúde. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2001.
20. Leite IC, Koifman S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncology.* 1998;34(5):347-52.
21. Brugere J, Quenel P, Leclerc A, Rodriguez, J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth. *Cancer* 1986;57(2):391-5.
22. Squier CA, Wertz PW. Structure and function of the oral mucosa and implications for drug delivery. In: Rathbone MJ, editor. *Oral mucosa drug delivery.* New York: Marcel Dekker; 1996. p. 1-26.
23. Squier CA, Finkelstein MW. Mucosa bucal. In: Ten Cate AR. *Histologia bucal: desenvolvimento, estrutura e função.* 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 323-39.

24. Carrard VC, Pires AS, Paiva RL, Chaves AC, Sant'Ana Filho M. Álcool e câncer bucal: considerações sobre os mecanismos relacionados. *Rev Bras Cancerol.* 2008;54(1):49-56.
25. Homann N, Tillonen J, Meurman JH. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis.* 2000;21:663-8.
26. Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A, Shimada H, Kashiwase Y, Sasaki H, et al. Acetaldehyde production by nonpathogenic *Neisseria* in human oral microflora: implications for carcinogenesis in upper aerodigestive tract. *Int J Cancer.* 2000;88(3):342-50.
27. Tilonem J, Homann N, Rautio M, Jousimies-Somer H, Salaspuro M. Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23(8):1409-15.
28. Ciesielski FI, Biasoli ER, Goiato MC, Carli JP, Oliveira da Silva S, Linden MS, et al. Biofilmes orais como um possível fator de risco. *Odonto.* 2010;18(36):127-38.
29. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg.* 1983;12(6):418-24.
30. Syrjänen S. Human papillomavirus in head and neck cancer. *J Clin Virol.* 2005;32(Suppl):S59-66.
31. Sisk EA, Soltys SG, Zhu S, Fisher SG, Carey TE, Bradford CR. Human papillomavirus and p53 mutational status as prognostic factors in head and neck carcinoma. *Head and Neck.* 2002;24(9):841-9.
32. Terai M, Takagi M, Matsukura T, Sata T. Oral wart associated with human papillomaviruses type 2. *J Oral Pathol Med.* 1999;28(3):137-40.
33. Marone SA, Gusmão RJ. HPV em outras especialidades, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. In: Carvalho JM, Oyakawa N. 1ª Consenso Brasileiro do HPV. São Paulo: BG Cultural; 2000. p.87-95.
34. Castro TP, Bussoloti Filho I. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(2):272-82.
35. Miller CS, Johnstone BM, Ky L. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.* 2001;91(6):622-35.
36. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res.* 2007;86(2):104-14.
37. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(8).
38. Barreto RC, Diniz ME, Pereira GA, Celani HR. Relação papilomavírus (HPV) e tumor maligno da cavidade bucal. *Rev Bras Cien Saúde.* 2014;18(3):261-70.
39. Bonfante GM, Machado CJ, Souza PE, Andrade EI, Acúrcio FA, Cherchiglia ML. Sobrevida de cinco anos e fatores associados ao câncer de boca para pacientes em tratamento oncológico ambulatorial pelo Sistema Único de Saúde, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2014;30(5):983-97.