



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

LIDIANE DE JESUS LISBOA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE ADULTOS JOVENS BRASILEIROS COM
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS E SUA RELAÇÃO COM O ÓBITO NO
PERÍODO DE 1985 A 2017**

FEIRA DE SANTANA – BA

2020

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

LIDIANE DE JESUS LISBOA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE ADULTOS JOVENS BRASILEIROS COM
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS E SUA RELAÇÃO COM O ÓBITO NO
PERÍODO DE 1985 A 2017**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), como requisito para obtenção do título de Mestra em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Saúde Coletiva
Linha de pesquisa: Epidemiologia das Doenças Bucais
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Valéria Souza Freitas
Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Tripodi Calumby

FEIRA DE SANTANA – BA

2020

Ficha catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteado - UEFS

Lisboa, Lidiane de Jesus
L75p Perfil epidemiológico de adultos jovens brasileiros com carcinoma de células escamosas e sua relação com o óbito no período de 1985 a 2017 / Lidiane de Jesus Lisboa. - 2020.
97f.: il.

Orientadora: Valéria Souza Freitas
Coorientador: Rodrigo Tripodi Calumby

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Feira de Santana. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2020.

1. Câncer oral. 2. Câncer oral – Adultos jovens. 3. Fatores de risco. I. Freitas, Valéria Souza, orient. II. Calumby, Rodrigo Tripodi, coorient. III. Universidade Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU:

LIDIANE DE JESUS LISBOA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE ADULTOS JOVENS BRASILEIROS COM
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS E SUA RELAÇÃO COM O ÓBITO NO
PERÍODO DE 1985 A 2017**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), como requisito para obtenção do título de Mestra em Saúde Coletiva.

Aprovada em, 25/03/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Valéria Souza Freitas

Doutora em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Professora da Universidade Estadual de Feira de Santana
(Orientadora)

Prof. Dr. Rodrigo Tripodi Calumby

Doutor em Ciência da Computação pela Universidade Estadual de Campinas
Professor da Universidade Estadual de Feira de Santana
(Coorientador)

Prof.^a Dr.^a Gabriela Botelho Martins

Doutora em Odontologia (Estomatologia Clínica) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Professora da Universidade Federal da Bahia
(Examinadora 01)

Prof. Dr. Carlos Alberto Lima da Silva

Doutor em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Bahia
Professor da Universidade Estadual de Feira de Santana
(Examinador 02)

*"Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende."
(Leonardo da Vinci)*

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo agradeço a Deus, pai misericordioso, que mesmo diante de minhas fraquezas, nunca me faltou, mas sim, me fez forte, e vitoriosa. “Bendito sejas Tu, Senhor, que não rejeitou as minhas súplicas, nem tirou de mim o Seu amor” (Sl 66,20).

Aos meus familiares, especialmente meus pais, Joselito e Vilma, pelo amor e carinho que sempre dedicaram a mim e minha irmã, pelos valores a nós passados e principalmente, por todo incentivo e continuamente acreditarem na nossa capacidade.

Aos meus amigos e fiéis companheiros, especialmente à Rafaela, por tamanha compreensão e bondade para me entender e permanecer ao meu lado durante essa jornada.

À professora Valéria Freitas, minha orientadora. Profissional humana, educadora dedicada e incentivadora, que como uma amiga paciente e querida não me abandonou, mas esteve sempre ao meu lado, me ajudando a dar passos mais firmes.

Ao meu coorientador professor Rodrigo Calumby por sua generosidade, disposição e ensinamentos.

À equipe de professores, bolsistas e voluntários do NUCAO, especialmente aquelas pessoas que caminharam mais perto de mim e me ajudaram a construir essa pesquisa.

Aos amigos que o mestrado me presenteou, grandes atores sociais que fizeram da turma de 2018 uma sólida rede de apoio. Obrigada pelos momentos de lazer, risos e lágrimas que compartilhamos.

A todos os docentes e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UEFS, pelo profissionalismo, dedicação e empenho para crescimento do programa.

À UEFS, terra fértil que sacia aqueles que tem sede de conhecimento, por me dar a oportunidade de subir outro degrau em minha vida acadêmica. É sempre uma alegria retornar a nossa casa!

À CAPES pelo auxílio financeiro concedido a esta pesquisa.

O meu muito obrigada a todos vocês que direta ou indiretamente contribuíram para que essa etapa fosse concluída com sucesso! Eu não conseguiria nada sozinha.

GRATIDÃO!

LISBOA, Lidiane de Jesus. **Perfil epidemiológico de adultos jovens brasileiros com carcinoma de células escamosas e sua relação com o óbito no período de 1985 a 2017**. 2020. pp.97. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, 2020.

RESUMO

Introdução: A incidência de câncer oral entre adultos jovens tem crescido ao longo dos últimos anos, sendo o carcinoma de células escamosas (CCE) o tipo histológico mais frequente.

Objetivo: Descrever o perfil epidemiológico e os fatores relacionados ao câncer de cavidade oral em adultos jovens brasileiros e sua relação com o óbito, no período de 1985 a 2017.

Materiais e Métodos: Trata-se de um estudo transversal de base hospitalar, do qual foram objeto de estudo os adultos jovens brasileiros, até 40 anos, com diagnóstico histopatológico de CCE em cavidade oral. Dos registros foram avaliadas as variáveis sociodemográficas, fatores de risco, características clínicas e, estado da doença, obtidas através do Módulo Integrador dos Registros Hospitalares de Câncer, acessado por meio da tecnologia TabNet em maio de 2019. Foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis e uma análise bivariada para verificar a associação das covariáveis com o óbito utilizando o teste qui-quadrado, considerando significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Foram avaliados 1.822 registros de CCE em adultos jovens. Predominando os casos em homens (71,80%), entre 31 e 40 anos (77,10%), brancos (50,10%), da região Sudeste (36,10%), de baixa escolaridade (63,80%), profissionais da agricultura/aquicultura (18,0%), tabagistas (37,70%) e etilistas (32,40%), sem histórico familiar de câncer (28,90%). A localização mais frequente foi a língua (42,20%), com diagnóstico em estágio avançado (III e IV) (67,82%). A ocorrência de óbito foi constatada em 25,20% dos casos, com significância estatística para todas as variáveis com exceção do histórico familiar. **Conclusão:** O conhecimento do perfil dos adultos jovens fornece informações que contribuem para o planejamento e gestão da saúde, através da elaboração e aplicação de políticas públicas e programas preventivos voltados especialmente para esta população.

Palavras-chave: câncer de cavidade oral; fatores de risco; adultos jovens

LISBOA, Lidiane de Jesus. **Epidemiological profile of young Brazilian adults with squamous cell carcinoma and their relationship with death in the period 1985 to 2017.** 2020. pp.97. Research (Master Degree) – Department of Health, Feira de Santana State University, Bahia, 2020.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of oral cancer among young adults has increased over the past few years, with squamous cell carcinoma (SCC) being the most frequent histological type. **Objective:** Describe the epidemiological profile and factors related to cancer of the oral cavity in young Brazilian adults and its relationship with death, from 1985 to 2017. **Methods:** This is a hospital-based cross-sectional study, of which young Brazilian adults, up to 40 years old, with histopathological diagnosis of SCC in the oral cavity were studied. From the records, sociodemographic variables, risk factors, clinical characteristics and disease status, obtained through the Integrating Module of Hospital Cancer Records, accessed through the TabNet technology in May 2019, were evaluated. A descriptive analysis of all variables and a bivariate analysis to verify the association of covariables with death using chi-square test, considering significant $p < 0.05$. **Results:** 1822 records of SCC in young adults were evaluated. The predominant cases are men (71.80%), between 31 and 40 years old (77.10%), white (50.10%), from the Southeast region (36.10%), with low education (63.80%), agriculture / aquaculture professionals (18.0%), smokers (37.70%) and alcoholics (32.40%), without a family history of cancer (28.90%). The most frequent location was the tongue (42.20%), diagnosed at an advanced stage (III and IV) (67.82%). Occurrence of death was found in 25.20% of the cases, with statistical significance for all variables with exception of family history. **Conclusion:** Knowledge of profile of young adults provides information that contributes to health planning and management, through the development and application of public policies and preventive programs aimed especially at this population.

Keywords: oral cancer; risk factors; young adults

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mapa do Brasil segundo as macrorregiões e estados 50

Quadro 1 – Categorização das variáveis descritoras do estudo 51

ARTIGO

Figura 1 – Distribuição dos casos de carcinoma de células escamosas oral diagnosticados em adultos jovens brasileiros por região, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017..... 62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição das características sociodemográficas de adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.....	61
Tabela 2 – Distribuição dos fatores de risco encontrados em adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.....	63
Tabela 3 – Distribuição da localização do tumor e situação do caso em adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.....	64
Tabela 4 – Associação entre as variáveis sociodemográficas, fatores de risco e localização do tumor com o óbito por carcinoma de células escamosas no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD – Acetaldeído

ADH – Enzima Álcool Desidrogenase

ALDH2 – Aldeído Desidrogenase Tipo II

CCE – Carcinoma de Células Escamosas

CID-O – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia

CQCT – Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DSS – Determinantes Sociais de Saúde

GL – Gal-Lussac

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV – Papiloma Vírus Humano

IARC – Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – Intervalo de confiança

IDHM – Índice de Desenvolvimento Humano Municipal

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IST – Infecções Sexualmente Transmissíveis

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – *Odds ratio*

PAV – Programa de Avaliação e Vigilância do câncer e seus fatores de risco

PeNSE – Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar

RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional

RHC – Registro Hospitalar de Câncer

RNA – Ácido Ribonucleico

SIH-SUS – Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

SINASC – Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SIS – Sistema de Informação em Saúde

SisRHC - Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer

SUS – Sistema Único de Saúde

UICC - International Union Against Cancer

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Epidemiologia do câncer da cavidade oral	17
2.2 Câncer de cavidade oral e fatores associados	20
2.2.1 Tabagismo	21
2.2.2 Consumo de bebidas alcoólicas	24
2.2.3 Suscetibilidade genética	26
2.2.4 Outros fatores	31
2.3 Carcinogênese	34
2.4 Políticas para controle do tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas	38
2.5 Sistemas de informação em saúde	41
3 OBJETIVOS	46
3.1 Objetivo geral	47
3.2 Objetivos específicos	47
4 METODOLOGIA	48
4.1 Desenho do estudo	49
4.2 Campo do estudo	49
4.3 Objeto de análise, população e fonte de dados	50
4.4 Critérios de elegibilidade	50
4.5 Variáveis do estudo e categorização	51
4.5.1 Variáveis descritoras	51
4.6 Análise estatística	54
4.7 Aspectos éticos	55
5 RESULTADOS	56
5.1 Artigo	57
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
REFERÊNCIAS	78



1 INTRODUÇÃO

O câncer de cavidade oral é um problema de saúde pública com elevados indicadores de morbimortalidade em todo o mundo, representando um importante desafio para os sistemas de saúde (FERLAY *et al.*, 2015; FREITAS *et al.*, 2016). A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) estimou para o ano de 2018 aproximadamente 354.864 casos novos e 177.384 óbitos pela doença (IARC, 2018). O Brasil ocupa a 3ª maior incidência de câncer de cavidade oral a nível mundial, sendo estimado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) para cada ano do triênio 2020 – 2022, na população brasileira, a ocorrência de 15.190 mil novos casos da doença (INCA, 2019b).

O tumor acomete preferencialmente homens entre a quarta e quinta décadas de vida, com tendência ao aumento na incidência da doença em adultos jovens (CASATI *et al.*, 2012; FANG *et al.*, 2014; HUSSEIN *et al.*, 2017). O carcinoma de células escamosas (CCE) é o tipo histológico mais encontrado, diagnosticado em cerca de 90% dos casos de câncer de cavidade oral (EL-NAGGAR, 2017; SIRIWARDENA *et al.*, 2006). O potencial de malignidade e sobrevida do CCE varia de acordo com diferentes condições que, isoladas ou combinadas, podem resultar em pior prognóstico e menor taxa de sobrevida. Sendo os piores desfechos associados, especialmente, ao grau de estadiamento avançado (estádio III ou IV), frequentemente identificados nesse tipo de tumor (DOBROSSY, 2005; NASEER; NAZ; MAHMOOD, 2016).

Altos índices de mortalidade por câncer de cavidade oral são revelados por um levantamento epidemiológico global, onde cerca de 1,8% do total de mortes no mundo são implicados a esta neoplasia (FERLAY *et al.*, 2015). Alguns estudos identificaram como fatores relacionados à mortalidade dos indivíduos acometidos por CCE, o diagnóstico tardio (NASEER; NAZ; MAHMOOD, 2016; ZHANG *et al.*, 2017), a localização do tumor em língua e assoalho de boca (MILLER *et al.*, 2019), o diagnóstico em estádios avançados (COSTA *et al.*, 2018; SCHNEIDER *et al.*, 2014) e, a classe social mais baixa (FERLAY *et al.*, 2015; PEARCE; HOWARD, 1986). Para alguns autores, as taxas de sobrevida do CCE são semelhantes entre os adultos jovens e mais velhos (GALVIS *et al.*, 2018a; PYTYNIA *et al.*, 2004) mesmo depois de controlar os principais indicadores prognósticos, demográficos e de comorbidade (PYTYNIA *et al.*, 2004).

O câncer de cavidade oral se desenvolve de forma similar a outras doenças, como resultado da interação de múltiplos fatores, intrínsecos (genéticos) e extrínsecos (ambientais), especialmente de ordem comportamental. A adoção de comportamentos nocivos à saúde pode

ser iniciada pelos adultos jovens sob a influência de uma série de fatores, incluindo experiências vivenciadas na família, na escola ou entre grupos de amigos. Estudos indicam que hábitos indesejáveis como o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas, a exposição a agentes biológicos, sobretudo o papiloma vírus humano (HPV), associados ou não à suscetibilidade genética, estão comumente envolvidos, em diferentes graus, nos casos de câncer de cavidade oral em adultos jovens (PAIVA; RONZANI, 2009; VARGAS *et al.*, 2017).

Estudos também têm sugerido uma possível diferença na etiologia e patogênese do CCE em adultos jovens quando comparado a idosos, considerando a ausência ou pequeno tempo de exposição aos principais fatores de risco para a doença, à provável ausência de lesões potencialmente malignas e o possível comportamento biológico diferenciado dos CCE diagnosticados em adultos jovens (CHITAPANARUX; LORVIDHAYA; SITTITRAI, 2006; LLEWELLYN; JOHNSON; WARNAKULASURIYA, 2001, 2004b; SASAKI *et al.*, 2005; VENTURI; CARDOSO, 2004). Tal situação evidencia a necessidade de novos estudos que permitam ampliar o conhecimento a respeito dos fatores de risco relacionados ao câncer de cavidade oral em adultos jovens e sua relação com desfechos desfavoráveis como o óbito.

Nesse sentido, de modo a colaborar com a definição de políticas públicas para a prevenção do câncer de cavidade oral em adultos jovens, o presente estudo objetiva descrever o perfil epidemiológico e os fatores relacionados ao CCE em adultos jovens brasileiros e sua relação com o óbito, no período de 1985 a 2017.



Revisão da Literatura

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia do câncer de cavidade oral

O câncer de cavidade oral é um problema de saúde pública que apresenta taxas de incidência e mortalidade bastante variáveis em todo o mundo (GUPTA; JOHNSON; KUMAR, 2016). No ano de 2018, foram estimados aproximadamente 354.864 casos novos de cânceres de lábio e cavidade oral, destes, 258.013 ocorreram em homens. Para a América Latina e Caribe, neste mesmo ano, foram estimados 19.898 casos novos, correspondendo a 5,6% dos casos diagnosticados em todo o mundo. O tumor foi responsável em 2012, a nível mundial, por 145.353 óbitos, e em 2018, por 177.384 óbitos, representando um crescimento de 18% no número de mortes pela doença em cinco anos (FERLAY *et al.*, 2015; IARC, 2018).

O Brasil apresenta a terceira maior incidência de câncer de cavidade oral do mundo, atrás apenas da Índia e da antiga Tchecoslováquia. O INCA estimou para cada ano do triênio 2020 – 2022, na população brasileira, a ocorrência de 15.190 novos casos de câncer de cavidade oral, representando um risco estimado de 10,69 e 3,71 casos novos a cada 100 mil habitantes, respectivamente, para homens e mulheres (INCA, 2019b).

A distribuição da incidência de câncer de cavidade oral por regiões geográficas brasileiras também é variável, onde a maioria dos casos são esperados para as regiões Sudeste (7.780 casos) e Nordeste (3.300 casos), seguidas das regiões Sul (2.620 casos), Centro-oeste (980 casos) e Norte (510 casos). As Regiões Sudeste e Nordeste concentram 73% da ocorrência de casos novos da doença, sendo que, na primeira encontra-se pouco mais da metade dessa incidência, sendo quase 74% dos casos diagnosticados em homens (INCA, 2019b).

No Brasil, o tumor é o quinto mais frequente em homens e o décimo terceiro entre as mulheres (INCA, 2019b). Mudanças de hábitos no sexo feminino são apontadas como possíveis causas da redução da proporção de casos entre homens e mulheres diagnosticados com câncer de cavidade oral, representando cerca de 1,5 casos em homens para 1 caso em mulheres (LEITE *et al.*, 2010; MELO *et al.*, 2010).

Hussein e colaboradores (2017), através de uma revisão sistemática, mostraram uma tendência ao aumento dos casos de câncer de cavidade oral em adultos jovens em todo o mundo, revelando, quanto a prevalência dessa neoplasia, uma heterogeneidade significativa em todos os estudos ($p < 0,0001$), apontando que as taxas de incidência parecem estar determinadas em parte por gênero, região, hábitos sociais e raça. É importante salientar que devido à raridade

dos casos em adultos jovens, a maioria dos estudos inclui uma amostra pequena, o que pode levar a resultados conflitantes e não representativos quando considerados o número de casos desta doença em indivíduos com até 40 anos (AHMAD *et al.*, 2009; MALLET *et al.*, 2009).

A incidência do câncer de cavidade oral em adultos jovens pode ser variável a depender da idade considerada como ponto de corte em cada estudo. De modo geral, estudos retrospectivos têm indicado uma baixa incidência da doença em adultos jovens (WARNAKULASURIYA, 2009), com tendência ao aumento do número de casos (FANG *et al.*, 2014; IAMAROON *et al.*, 2004; PATEL *et al.*, 2011). Estudos que consideram 45 anos como o ponto de corte, observaram que a incidência de câncer de cavidade oral, em adultos jovens, apresenta risco estimado de 6,7 casos novos a cada 100 mil indivíduos da população geral (LLEWELLYN; JOHNSON; WARNAKULASURIYA, 2004b).

Entre os tumores da cavidade oral, o CCE é o tipo histopatológico mais comum. A língua e o assoalho de boca são os sítios anatômicos mais acometidos pela doença e com pior prognóstico, inclusive entre adultos jovens (HONORATO *et al.*, 2009; HUSSEIN *et al.*, 2017; MALLET *et al.*, 2009). Em um estudo desenvolvido no Sudeste da Inglaterra para o período de 2000 a 2004, onde foram diagnosticados 8.700 casos de cânceres de cabeça e pescoço, 6.663 casos (76,6%) correspondiam a CCE, sendo que 21,7% destes encontravam-se no momento do diagnóstico em estágio avançado (estádio IV) da doença (DOOBAREE *et al.*, 2009).

Assim como outros carcinomas, o risco de surgimento do carcinoma oral aumenta com a idade, principalmente em homens, apresentando uma ocorrência mais expressiva entre indivíduos acima dos 55 anos (MELO *et al.*, 2010; SCULLY; BAGAN, 2009; WARNAKULASURIYA, 2009). De forma semelhante, estudos apontam que a prevalência de fatores de risco para a doença, tabagismo e etilismo, ascende com o passar dos anos (SUN; FANG; GUO, 2015; BLANCHARD *et al.*, 2016; FONSECA *et al.*, 2014; SHARMA; SINGH, 2016).

Considerando a relação de variáveis socioeconômicas com o câncer de cavidade oral, Ganesh, John, Saravanan (2013) identificaram diferença estatisticamente significativa na prevalência de câncer de cavidade oral entre os diferentes níveis de alfabetização e ocupação. Outros estudos encontraram para os indivíduos com menor nível educacional OR variando de 1,0 (IC95%: 0,7-1,4) a 3,65 (IC95%: 1,88-7,08) em comparação com níveis mais altos e a ocorrência de câncer (BOSETTI *et al.*, 2001; JOHNSON *et al.*, 2010). Em relação à raça, Doobaree *et al.* (2009) observaram maior frequência de câncer em adultos jovens brancos em comparação com as outras raças.

A situação conjugal é uma variável social que ao ser analisada em estudo caso-controle realizado na Dinamarca com 161 casos e 400 controles, observou-se, um risco duas vezes maior para CCE em cavidade oral em indivíduos divorciados (OR = 2,3; IC95% 1,1 – 4,6), mesmo após ajuste para tabagismo e etilismo (BUNDGAARD *et al.*, 1995).

Uma associação entre o câncer de cavidade oral e o exercício de determinadas profissões foi revelada em alguns estudos (KOMOLMALAI *et al.*, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2008). A exposição ocupacional ao sol, importante fator de risco para o câncer de lábio, foi encontrada em 36,2% do pacientes portadores de CCE (GERVÁSIO *et al.*, 2001). Santos *et al.* (2012) identificaram, principalmente, profissões como pedreiro (14,1%) e trabalhadores agrícolas (11,7%) como as de maiores risco ao CCE. Komolmalai *et al.* (2015) observaram em um estudo envolvendo uma amostra de adultos jovens com até 40 anos que os trabalhadores independentes (63,9%) e de atividades agrícolas (13,9%) apresentavam o maior risco para o desenvolvimento destes tumores.

A mortalidade por câncer de cavidade oral acomete indistintamente indivíduos de todas as idades, sexo e raça/cor (STEWART; KLEIHUES, 2003; WÜNSCH FILHO; MONCAU, 2002). Sendo que os principais fatores, apontados na literatura como relacionados à mortalidade por CCE, são o diagnóstico tardio (NASEER; NAZ; MAHMOOD, 2016; ZHANG *et al.*, 2017), a localização do tumor em língua e assoalho de boca (MILLER *et al.*, 2019), o diagnóstico em estádios avançados (COSTA *et al.*, 2018; SCHNEIDER *et al.*, 2014) e, a classe social mais baixa (FERLAY *et al.*, 2015; PEARCE; HOWARD, 1986).

No que diz respeito aos fatores socioeconômicos, Sakamoto *et al.* (2019), referiram que houve decréscimo significativo ($p < 0,05$) nas taxas de mortalidade por câncer de cavidade oral com o aumento dos valores das rendas médias e do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), que é uma medida composta de indicadores de três dimensões do desenvolvimento humano: longevidade, educação e renda. Os resultados apontam ainda que as desigualdades socioeconômicas das cidades influenciam nas taxas de mortalidade pela doença. Ferlay e colaboradores (2015) observaram que, em termos de incidência e mortalidade, as regiões menos desenvolvidas são as mais afetadas pelo câncer de cavidade oral, onde ocorreram aproximadamente 77% das 145.000 mortes registradas no mundo em relação a doença.

No Brasil, ocorreram no ano de 2015 cerca de 4.672 óbitos por esta neoplasia em homens e 1.226 em mulheres, distribuídos em todo território nacional (BRASIL, 2017). Para o ano de 2017 a mortalidade por câncer de cavidade oral no país alcançou 8.126 óbitos, dos quais aproximadamente 452 casos (5,6%) ocorreram em indivíduos com até 44 anos, sendo, a maioria das mortes pela doença concentrada nas regiões Sudeste (48%) e Nordeste (23,5%)

(BRASIL, 2017). Santos, Batista, Cangussu (2010) notaram, através de dados dos registros de câncer brasileiros, que a maioria dos indivíduos com CCE em cavidade oral chega aos centros especializados com a doença em estágio clínico avançado, resultando em longos períodos de tratamentos e prognóstico desfavorável.

O atraso no diagnóstico permeia o fato de que as lesões iniciais são geralmente assintomáticas, não sendo valorizadas pelo indivíduo, ou mesmo pelo profissional de saúde despreparado; pela dificuldade de acesso ao serviço de saúde, desinformação, ente outros (NASEER; NAZ; MAHMOOD, 2016; SANTOS; BATISTA; CANGUSSU, 2010). Acredita-se que detectar o CCE em estágio precoce é o meio mais eficaz de reduzir a morbidade, complexidade e magnitude do tratamento, assim como as complicações da neoplasia, independente da faixa etária estudada. Uma vez que os avanços na terapia oncológica, observados nos últimos anos, não foram suficientes para aumentar a taxa de sobrevida em 5 anos, ou menos, nos casos de câncer de cavidade oral (HONORATO *et al.*, 2009).

A sobrevida de adultos jovens com câncer de cavidade oral avaliada em alguns estudos revela que os hábitos carcinogênicos não foram associados significativamente à mesma (HYAM *et al.*, 2003; MARTIN-GRANIZO *et al.*, 1997; VENESS *et al.*, 2003). Sendo que, para alguns autores, as taxas de sobrevida do CCE são semelhantes entre os adultos jovens e mais velhos (GALVIS *et al.*, 2018a) mesmo depois de controlar os principais indicadores prognósticos, demográficos e de comorbidade (PYTYNIA *et al.*, 2004).

2.2 Câncer de cavidade oral e fatores associados

As neoplasias podem apresentar características histológicas distintas, sendo, para o câncer da cavidade oral, a maioria dos casos histologicamente classificados como CCE, também chamado de carcinoma espinocelular, carcinoma escamocelular ou carcinoma epidermóide (CHINN; MYERS, 2015; NEVILLE; DAY, 2002). As lesões se localizam com maior frequência na língua e assoalho bucal, mas podem também apresentar-se em palato, gengiva, mucosas, entre outras áreas da cavidade oral (CARLI *et al.*, 2009; DAHER; PEREIRA; OLIVEIRA, 2008; FLORES-RUIZ *et al.*, 2018).

O conhecimento do tipo histológico de câncer e seu grau de diferenciação possibilitam a escolha do método de tratamento a ser empregado e a previsão prognóstica de acordo com o seu comportamento biológico (CARNIELLI *et al.*, 2018). Grande parte dos cânceres de cavidade oral são prontamente acessíveis à biópsia e identificação precoce, contudo,

aproximadamente a metade evolui para óbito dentro de cinco anos e já podem ter desenvolvido metástase no momento em que a lesão primária é descoberta. Quando esses tumores são identificados em estágio inicial, a sobrevivência de cinco anos pode exceder 90% dos casos (SCUTTI *et al.*, 2016).

Os hábitos que são adquiridos ao longo da juventude, muitos deles para melhorar as relações com os grupos, ou para a inserção nestes, a fim de suprir a necessidade de pertencimento sentida de modo exacerbado na adolescência, expõe os indivíduos a fatores prejudiciais à saúde no presente, e principalmente no futuro, quando a ação cumulativa desses agentes se manifesta (DIAS; SAITER; CUNHA, 2015). São classificados como fatores extrínsecos (agentes externos ou fatores comportamentais) aqueles passíveis de serem evitados e estão escondidos na atmosfera ambiente, no local de trabalho, nos alimentos e nas práticas pessoais. São eles: o tabagismo, o consumo de bebidas alcoólicas, o comportamento sexual, a alimentação e a exposição à luz solar. Os fatores intrínsecos incluem a condição sistêmica individual e suscetibilidade genética (LEITE; GUERRA; DE MELO, 2005; SANTOS *et al.*, 2012).

Em todo o mundo, 25% dos cânceres de cavidade oral são atribuíveis ao consumo de tabaco e 7 a 19% ao consumo de bebidas alcoólicas, sendo esses os principais fatores de risco extrínsecos para a doença (MUWONGE *et al.*, 2008; PETTI, 2009), principalmente em consumo sinérgico, onde Mello *et al.* (2019) observaram associação positiva com a ocorrência de CCE em cavidade oral (OR = 5,37; IC95% = 3,54–8,14). Outros fatores para o desenvolvimento do câncer de cavidade oral incluem o histórico familiar, a exposição a agentes biológicos, como o papilomavírus humano (HPV), bem como o consumo alimentar, principalmente em adultos jovens quando os principais fatores de risco para a doença não estão presentes (LLEWELLYN; JOHNSON; WARNAKULASURIYA, 2001; VENTURI; CARDOSO, 2004).

2.2.1 Tabagismo

O tabagismo tem sido indicado como o fator extrínseco isolado mais importante para o desenvolvimento do CCE (BRENER *et al.*, 2007; WARNAKULASURIYA; SUTHERLAND; SCULLY, 2005). Em estudos envolvendo indivíduos diagnosticados com carcinomas orais o número de fumantes é duas a três vezes maior do que na população em geral (ANDRADE; SANTOS; OLIVEIRA, 2015; NEVILLE; DAY, 2002). Dados do Sistema de Informação sobre

Mortalidade no Brasil (2017) revelam que o risco de óbitos por câncer de cavidade oral em fumantes é considerado trinta vezes maior que em não fumantes.

Além das inúmeras substâncias tóxicas presentes no tabaco e na fumaça que dele se desprende, o efeito das altas temperaturas causadas pela exposição contínua ao calor produzido pela combustão do tabaco são lesivas aos tecidos bucais, uma vez que potencializam as agressões sobre a mucosa oral (INCA, 2002). Em estudo realizado por Brener *et al.* (2007) a participação do tabaco na carcinogênese oral variou em função do tipo de tabaco (fumado, mascado, em pó, adicionado ou não a substâncias adoçantes e aromatizantes), do tempo relatado do hábito, idade de início e associação ou não com o etilismo. O consumo de cachimbo e charuto acarreta um risco de câncer de cavidade oral muito maior que o fumo de cigarros industrializados. Franco e colaboradores (1989) encontraram para esses tipos de tabaco, respectivamente, *odds ratio* (OR) 27,5 (IC95% 3,0–256) e OR 19,4 (IC95% 1,5–249).

A prática do “fumo invertido”, popular em culturas isoladas da Índia e América do Sul, parece oferecer maior risco para carcinogênese oral, uma vez que nesse tipo de fumo o lado aceso de um charuto ou cigarro feito à mão é exposto à cavidade oral (BYAKODI *et al.*, 2012). O tabaco sem fumaça (rapé e tabaco para mascar) também favorece o aparecimento do câncer de cavidade oral, uma vez que os resíduos deixados entre a mucosa jugal e língua apresentam um tempo mais prolongado de contato com a mucosa oral, permitindo desta maneira a ação das substâncias carcinogênicas do tabaco (FREITAS *et al.*, 2016; LEITE; GUERRA; DE MELO, 2005; MUWONGE *et al.*, 2008). Iype e colaboradores (2004), em estudo desenvolvido na Índia, observaram que a mastigação do tabaco foi a prática mais comum entre os adultos jovens.

Segundo Batista *et al.* (2011), o tabaco é líder nas causas de mortes passíveis de prevenção no mundo. Além disso, o início do tabagismo em idade precoce está associado ao aumento da chance de uso de outras substâncias, como o consumo de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas. Para alguns autores, o primeiro contato com o cigarro geralmente ocorre na adolescência, onde a maioria dos adultos fumantes já eram tabagistas aos 18 anos (CURRIE *et al.*, 2012; HALLAL *et al.*, 2009). Stingone *et al.* (2013) apontam que o hábito de fumar iniciado antes dos 17 anos expõe o indivíduo a um risco 2,7 vezes (IC95% 2,07–3,52) maior de desenvolver um câncer de cavidade oral. Llewellyn, Johnson, Warnakulasuriya (2004a) identificaram risco ainda maior de desenvolvimento da doença quando o consumo foi iniciado antes dos 16 anos (OR 19,5; IC95% 1,3–286,8).

Dados da PeNSE, revelaram que entre os estudantes do 9º ano do ensino fundamental (antiga 8ª série), a experimentação do cigarro foi de 19,6% em 2012 caindo para 18,4% em 2015, sendo, nos dois anos da pesquisa, a maior frequência de experimentação observada na

Região Sul, com 28,6% em 2012 e 24,9% em 2015 e a menor, na Região Nordeste com 14,9% e 14,2%, respectivamente (IBGE, 2013, 2016). Outro estudo utilizando dados secundários, provenientes de um inquérito realizado nas capitais do sul do Brasil entre 2002 e 2004, envolvendo uma amostra de 3.690 escolares de 13 a 15 anos, concluiu que a prevalência do tabagismo entre os escolares residentes nas três capitais brasileiras é elevada (41%) e os fatores associados significativamente ao tabagismo, nas capitais, eram: i) ter indivíduos fumantes entre os amigos e ii) estar exposto à fumaça ambiental do tabaco fora de casa, sendo o maior risco observado na cidade de Porto Alegre com OR 9,12 (IC95% 4,48-18,74) e OR 3,83 (IC95% 3,61-4,07), respectivamente (HALLAL *et al.*, 2009).

Quanto mais precoce a idade do início do uso do tabaco, maior tempo de exposição, probabilidade de dependência e conseqüentemente maior o risco de desenvolver o câncer (INCA, 2013). Stanford-Moore *et al.* (2018) constataram que o tempo de exposição tem relação direta com o risco de câncer de cavidade oral. Os autores encontraram OR 1,02 (IC95% 0,75–1,39) para aqueles indivíduos que apresentam o hábito de fumar durante 1 a 19 anos, OR 4,55 (IC95% 3,32–6,22) quando esse hábito ocorria por 40 a 49 anos e OR 5,83 (IC95% 3,97–8,57) nos casos de tabagistas a mais de 50 anos. Além das múltiplas exposições, estudos apontam que o efeito do tabaco é dose dependente, de modo que Andrade, Santos e Oliveira (2015), em um estudo caso controle no nordeste brasileiro, constataram que fumar mais de 20 cigarros por dia aumenta o risco de desenvolver câncer de cavidade oral (OR 6,64; IC95% 2,07–21,32). Garrote *et al.* (2001) observaram que fumar entre 20 e 29 cigarros por dia gera um risco de 9,63 (IC95% 4,28–21,64) e aumentando o consumo para além de 30 cigarros por dia esse risco chega a 20,77 (IC95% 8,93–48,30).

O risco relativo de câncer de cavidade oral em fumantes comparado ao risco em não fumantes, também depende da dose ou quantidade de tabaco usado e do tempo de consumo, variando de 4 a 15 vezes mais chance de desenvolver a neoplasia entre os tabagistas do que os não tabagistas (INCA, 2002; IARC, 2004; WARNAKULASURIYA; SUTHERLAND; SCULLY, 2005). Stingone *et al.* (2013) analisando as taxas de risco para os indivíduos que declararam ser tabagistas (OR 3,14; IC95% 2,36–4,20) e os que negaram o hábito (OR 1,37; IC95% 1,04–1,81), identificaram uma diferença de 1,77 no risco entre esses grupos. Garrote *et al.* (2001) observaram que aqueles indivíduos que referiram ter abandonado o hábito de fumar a menos de dez anos o risco foi de 2,32 (IC95% 1,11-4,81), já para aqueles ex-tabagistas a mais de dez anos o risco cai para 0,37 (IC95% 0,16-0,85).

Diferentes autores apontam que em adultos jovens os fatores associados a piores desfechos são semelhantes aos preditores conhecidos em pacientes mais velhos (COSTA *et al.*,

2018; FRARE *et al.*, 2016; FRIEDLANDER *et al.*, 1998; HILLY *et al.*, 2013; KAPILA; NATARAJAN; BOAZ, 2017; MILLER *et al.*, 2019), sem diferenças no consumo de bebidas alcoólicas e tabaco (BEENA *et al.*, 2016), com características clínico-patológicas e com taxas de sobrevivência similares entre os dois grupos (GALVIS *et al.*, 2018a). A população socialmente desprivilegiada tende a ter maior contato e de forma mais precoce com o uso de tabaco e ingestão de bebidas alcoólicas, bem como, a precárias condições de saúde bucal, menor nível de escolaridade e carências nutricionais que são agravantes ao problema do câncer da cavidade oral (BERTO; CARVALHAES; MOURA, 2010; BORGES *et al.*, 2009; VARGAS *et al.*, 2017).

2.2.2 Consumo de bebidas alcoólicas

O consumo de bebida alcoólica está entre os principais fatores de risco para o câncer da cavidade oral, porém, apresentando menor impacto no risco desta doença do que aquele induzido pelo tabagismo. Além desta patologia, o abuso de bebidas alcoólicas está envolvido em mais de 60 causas diferentes de doenças (SCULLY; BAGAN, 2009; SZYMAŃSKA *et al.*, 2011). O uso precoce de bebidas alcoólicas também está associado a problemas de saúde na idade adulta, e aumento significativo no risco do indivíduo se tornar consumidor compulsivo ao longo da vida (MCCAMBRIDGE; MCALANEY; ROWE, 2011; WÜNSCH FILHO, 2013). Para Currie *et al.* (2012) o insucesso escolar, acidentes, violências e outros comportamentos de risco, como uso de drogas ilícitas, tabagismo e sexo desprotegido estão igualmente relacionados ao consumo excessivo de bebidas alcoólicas na adolescência.

O excesso de ingestão de bebida alcoólica, isoladamente, aumenta o risco para os carcinomas de orofaringe, especialmente os tumores de assoalho bucal e língua, devido o contato direto com as mucosas bucais (WHO, 2011). A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera como consumo abusivo beber 60g ou mais de bebida alcoólica por semana. De forma comparativa pode-se considerar que 10g de bebida alcoólica equivale a um copo de cerveja (285 ml), uma taça de vinho (120 ml) ou uma dose de bebida destilada (30 ml) (BOYLE; BOFFETTA, 2009). De acordo com o levantamento da OMS, em 2003, 32,4% dos homens e 10,1% das mulheres com 15 ou mais anos de idade no Brasil fizeram uso episódico abusivo de bebidas alcoólicas (WHO, 2011).

A experimentação da bebida alcoólica avaliada na PeNSE de 2012 indicou que 66,6% dos escolares brasileiros do 9º ano do ensino fundamental já haviam testado bebidas alcoólicas,

sendo esse consumo maior nas Regiões Sul (76,9%) e Centro-Oeste (69,8%) e menor nas Regiões Norte (58,5%) e Nordeste (59,6%) (IBGE, 2013). Na edição de 2015 da PeNSE foi observada uma redução para 55,5% na experimentação da bebida alcoólica, com frequência maior entre as meninas (56,3%) e estudantes de escolas públicas (56,2%) (IBGE, 2016). Costa *et al.* (2018) confrontando as características clínico-patológicas e o prognóstico para o CCE em pacientes adultos jovens e idosos identificaram uma frequência de 67% de etilistas entre os indivíduos até 40 anos, que se mostrou sem diferença estatística ($p=0,91$), em comparação com os idosos.

Diversos estudos transversais relacionados ao CCE em cavidade oral e os hábitos de consumo de tabaco e/ou bebidas alcoólicas em adultos jovens até 40 anos revelam que a prevalência desses hábitos é alta (FONSECA *et al.*, 2014; HARRIS *et al.*, 2010; IYPE *et al.*, 2004; LACY *et al.*, 2000; O'REGAN *et al.*, 2006; SHARMA; SINGH, 2016), sendo encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de adultos jovens e idosos por alguns autores (LACY *et al.*, 2000; O'REGAN *et al.*, 2006; PYTYNIA *et al.*, 2004; SIRIWARDENA *et al.*, 2006), mas para a maioria deles, os resultados não são significantes (BEENA *et al.*, 2016; COSTA *et al.*, 2018; FRARE *et al.*, 2016; FRIEDLANDER *et al.*, 1998; GALVIS *et al.*, 2018a; HILLY *et al.*, 2013; HIROTA *et al.*, 2008; KAMINAGAKURA *et al.*, 2010; KAPILA; NATARAJAN; BOAZ, 2017; KOMOLMALAI *et al.*, 2015; LIAO *et al.*, 2006; MILLER *et al.*, 2019; VERSCHUUR *et al.*, 1999).

O consumo abusivo e por longo tempo de todos os tipos de bebidas alcoólicas contribuem para o aumento do risco das neoplasias de cabeça e pescoço. Contudo, a bebida alcoólica mais frequentemente utilizada por uma determinada população tende a ser aquela que apresenta risco mais expressivo para os tumores desse tipo (WÜNSCH FILHO, 2013). Estudos apontam para um efeito mais potente decorrente do consumo de bebidas alcoólicas destiladas na incidência de tumores de cavidade oral, faringe, laringe e esôfago (FRANCO *et al.*, 1989; MELO *et al.*, 2010; SZYMAŃSKA *et al.*, 2011; ANDRADE; SANTOS; OLIVEIRA, 2015). O consumo diário de 50g de bebida alcoólica aumenta em duas ou três vezes o risco desses tumores comparado aos não consumidores de bebidas alcoólicas (BAAN *et al.*, 2007; ANDRADE; SANTOS; OLIVEIRA, 2015).

Pode ser observado nos estudos que para o consumo de bebidas alcoólicas, assim como para os demais fatores, o risco depende da dose e do tempo de exposição (ANDRADE; SANTOS; OLIVEIRA, 2015). Tsai *et al.* (2014) observaram que o consumo diário de bebidas alcoólicas apresentou OR 1,97 (IC 95% 1,37–2,84) e para a duração de consumo entre quinze anos e um mês até trinta anos OR 1,68 (IC 95% 1,11–2,55). Andrade, Santos e Oliveira (2015)

encontraram para a frequência de consumo alta, OR 3,25 (IC 95% 1,03-2,84) e para duração de consumo acima de 20 anos OR 3,53 (IC 95% 2,25–5,55). O tempo de exposição e a combinação do abuso de bebida alcoólica e tabaco por longos períodos pode aumentar o risco de uma pessoa desenvolver câncer de cavidade oral em mais de 40 vezes (GALBIATTI *et al.*, 2013; MARUR; FORASTIERE, 2008). Ao mesmo tempo, é importante ressaltar que nem todos os tabagistas e etilistas desenvolvem uma neoplasia, o que indica que a variação individual da suscetibilidade genética pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença (LIANG *et al.*, 2012).

2.2.3 Suscetibilidade genética

Todos os fatores etiológicos para o câncer, de um modo geral, atuam na carcinogênese alterando o material genético das células. Os mecanismos genéticos e moleculares implicados nesse processo, muitas vezes compartilham alterações observadas em genes como RAS, RB1 e TTP53, envolvidas no desenvolvimento de neoplasias em diferentes localizações anatômicas (BERTRAM, 2001). Um dos subprodutos do processo de metabolização dos carcinógenos é a formação de pontes ligando estas substâncias reativas à própria molécula de DNA (“*adducts*” ou aductos), outras alterações genéticas, como translocações, perdas cromossômicas, amplificação gênica, recombinação somática ou ainda alterações epigenéticas, podem estar envolvidas no processo de carcinogênese (FEINBERG; TYCKO, 2004; PERERA; WEINSTEIN, 2000).

Os carcinógenos alteram, basicamente, quatro grupos de genes normais: os proto-oncogenes, os genes supressores de tumor, os genes de reparo do DNA e os genes de controle da apoptose (COLOMBO; RAHAL, 2009). Os primeiros são responsáveis por estimular a multiplicação celular, enquanto os segundos evitam a multiplicação excessiva. Assim, o equilíbrio entre as atividades dos proto-oncogenes e dos genes supressores de tumor asseguram um crescimento celular normal, prevenindo o aparecimento de células geneticamente alteradas e o aumento da taxa de mutação celular, o que não acontece com a ação dos carcinógenos (FEINBERG; TYCKO, 2004). Os genes de reparo do DNA são responsáveis por reparar as células quando estas são alteradas por mutações, mantendo normais o genótipo e o fenótipo celular e, os genes de controle da apoptose estimulam ou inibem a morte celular (apoptose) (CURIONI, 2008).

As mutações genéticas podem ter duas origens: hereditária (mutações ocorridas nas células da linhagem germinativa dos pais) ou esporádica (mutações somáticas adquiridas ao longo da vida). O acúmulo de alterações genéticas atinge, eventualmente, um ponto crítico, a partir do qual passam a ocorrer alterações prejudiciais à célula (KOIFMAN, 2004; SOUZA *et al.*, 2014). Nos casos hereditários, basta a ocorrência de uma segunda mutação no alelo normal para que a célula expresse o fenótipo de perda de função, devido à presença de dois alelos mutantes para um mesmo gene na célula, beneficiando o desenvolvimento do câncer. No entanto, é importante salientar que nem todo indivíduo que herda uma predisposição genética irá desenvolver o câncer. No câncer esporádico, é necessária a ocorrência de mutação em ambos alelos dos respectivos genes ao longo da vida, para que a neoplasia se desenvolva, e por essa razão, a doença aparece, geralmente, nas faixas etárias mais elevadas (BERTRAM, 2001; CURIONI, 2008).

Os genes reguladores do metabolismo de substâncias carcinogênicas, também podem estar envolvidos no processo de carcinogênese. Ao absorver uma substância estranha ao organismo (xenobiótico), ela será metabolizada, através de uma série de reações químicas, a fim de garantir sua posterior eliminação (BERTRAM, 2001). Estas reações podem ser agrupadas em duas fases, com sistemas enzimáticos específicos em cada uma delas que, no entanto, atuam de forma conjunta e coordenada. Na Fase I do processo de metabolização de xenobióticos estão envolvidas as enzimas da família citocromo P 450 (CYPs), responsáveis por ativar os compostos através de reações de oxidação, hidrólise ou redução, podendo ser transformados em substâncias eletrofílicas. Alguns metabólitos formados por esse processo de ativação têm elevada reatividade, podendo apresentar grande genotoxicidade, e são desintoxicados pelas enzimas da Fase II. Nesta, através de outros sistemas enzimáticos (GSTs; NATs, entre outros), ocorre a biotransformação dos compostos eletrofílicos intermediários gerados pela Fase I, para compostos mais hidrofílicos, facilitando, desta forma, sua excreção pelo organismo (RAUNIO *et al.*, 1995).

Como não são todos os indivíduos expostos aos agentes agressores que desenvolvem a neoplasia, o risco para esta pode estar relacionado à suscetibilidade individual, modulada pelos polimorfismos genéticos. Definidos como dois ou mais fenótipos resultantes de variações alélicas de ocorrência simultânea nos genes que codificam as enzimas envolvidas no metabolismo do tabaco e do álcool, e em genes de reparo do DNA (*XPD*, *XPF*, *ERCC1*, *XRCC3* e *XRCC1*) (SHEN; JONES; MOHRENWEISER, 1998); assim como a interação entre eles, podem alterar o resultado final da exposição e, portanto, tornarem-se um importante fator do hospedeiro, favorável ou não ao desenvolvimento do câncer (CABRAL *et al.*, 2010; CURIONI,

2008; DATTA *et al.*, 2007; GATTÁS *et al.*, 2006; PETERS *et al.*, 2006; SUZUKI *et al.*, 1992). Algumas combinações como aquela da CYP1A1 com o genótipo nulo de GSTM1 parecem predispor a um risco mais elevado de câncer de cavidade oral e pulmão em fumantes (NAIR; BARTSCH, 2001).

No caso particular dos tumores da cavidade oral, têm sido identificadas, na literatura, diversas alterações dos sistemas enzimáticos envolvidos no processo de metabolização do fumo e do álcool, que, desta forma, desempenham um papel crucial no processo de formação destas neoplasias. Polimorfismos do gene *CYP1A1* foram associados com maior risco de desenvolver câncer, inclusive o CCE (GATTÁS *et al.*, 2006; LEICHSENRING *et al.*, 2006). A variante *CYP1A1 m1m2* juntamente com o uso do tabaco desempenha papel significativo no câncer oral e da faringe (VARELA-LEMA *et al.*, 2008). Polimorfismos em *GSTM1* e *GSTT1* têm papel importante na carcinogênese oral, após a exposição ao tabaco (DUARTE *et al.*, 2008; PATEL *et al.*, 2008; SHARMA *et al.*, 2006; VARELA-LEMA *et al.*, 2008; YADAV *et al.*, 2009; ZHUO *et al.*, 2009), sobretudo em *GSTM1* (GARCIA *et al.*, 2009). O genótipo *GSTM1 nulo* esteve associado também com risco de recorrência locorregional e menor sobrevida nos pacientes com CCE (GARCIA *et al.*, 2009).

Os tumores da cavidade oral representam um dos exemplos de demonstração dos mecanismos de interação genético-ambiental, através do qual a exposição a agentes xenobióticos apresenta riscos heterogêneos de câncer, dependendo do tipo de polimorfismos genéticos das enzimas de Fase I e Fase II presentes entre os indivíduos expostos, como foi evidenciado em estudo brasileiro (GARCIA *et al.*, 2009). Os autores perceberam que o consumo de mais de 30 maços/ano de cigarro associado ao polimorfismo *CYP1A1 p.Ile462Val* e o consumo de mais de 30g/l/d de bebidas alcoólicas associado ao polimorfismo *15XRCC1-194Trp* aumentou em aproximadamente nove vezes o risco de CCE. Zheng e Luan (2001) observaram riscos elevados de câncer de cavidade oral e laringe em indivíduos com reduzida atividade em outro sistema enzimático envolvido no metabolismo dos agentes tóxicos, o *UGT1A7* (OR 3,7; IC95% 1,7-8,7), identificando um aumento do risco em relação ao histórico de consumo do tabaco: OR 3,7 (IC95% 1,1-12,0) em fumantes leves e OR 6,1 (IC95% 1,5-25,0) em fumantes crônicos, inexistindo associação com indivíduos que nunca fumaram.

Em estudo caso-controle de câncer de cavidade oral, Sreelekha *et al.* (2001) observaram um excesso de genótipos nulos de *GSTT1* e *GSTM1* entre casos comparado aos controles (com OR, respectivamente, de 2,5 e 1,3, sem significância estatística), além de que a distribuição de genótipos de *CYP1A1 m2* (ile/val) entre pacientes com câncer de cavidade oral apresentou-se

também distinta daquela observada em controles (OR 5,3; IC95% 1,0-26,3), evidenciando o maior risco de câncer de cavidade oral nos indivíduos com capacidade diminuída de neutralizar os metabólitos intermediários, altamente carcinogênicos, formados no processo de metabolização de agentes tóxicos (HAND *et al.*, 1996). No Brasil, Drummond e colaboradores (2004) em estudo caso-controle (70 casos de câncer de CCE de cavidade oral e 82 controles) observaram associação com o genótipo GSTM1 nulo (OR 2,53, IC95% 1,22-5,24) em pacientes do sexo masculino. Com associação particularmente elevada para os tumores do assoalho da boca (OR 3,67; 95% IC 1,4-12,1).

Alguns estudos relataram diferença nos alelos envolvidos no metabolismo de carcinógenos em jovens e indivíduos mais velhos (GAWECKI *et al.*, 2007; KOSTRZEWSKA-POCZEKAJ *et al.*, 2013). Nesses estudos, indivíduos mais jovens apresentaram maior coocorrência de genótipos de risco (GSTM1 (-) e Nat 2 * 4 / 6A) e ocorrência reduzida do genótipo XPD responsável pelo reparo do DNA, aumentando a fragilidade cromossômica em jovens. Galvis *et al.* (2018a) ao investigar o significado prognóstico da imunexpressão do ciclo celular e proteínas locais de invasão nos CCE de cavidade oral em adultos jovens (≤ 40 anos), descreveram diferenças em C-ErbB2, EGFR ($p = 0,042$), MMP-9 ($p = 0,001$) e expressões de SMA entre adultos jovens e indivíduos mais velhos, que podem estar associadas ao desenvolvimento inicial incomum de câncer de cavidade oral em pacientes jovens. No estudo desenvolvido por Thomas *et al.* (2012), também com adultos jovens, todas as 45 amostras analisadas foram positivas para expressão de EGFR. Sete (15,6%) apresentaram baixos níveis de expressão de EGFR, enquanto 38 (84,4%) apresentaram altos níveis (2+ ou 3+) de expressão de EGFR. Em relação à sobrevida a taxa de risco “alta versus baixa expressão” apresentou OR 3,1 (IC95% 0,4 - 406,9).

Outro gene analisado na carcinogênese das neoplasias da cavidade oral é o gene p53 que apresenta-se frequentemente superexpresso em várias localizações neoplásicas. O polimorfismo prolina vs. arginina (Pro/Arg) no éxon 4 códon 72 deste gene tem sido sugerido como ponto crítico na suscetibilidade para o desenvolvimento de neoplasias (TANDLE; SANGHVI; SARANATH, 2001). Nagpal *et al.* (2002) observaram uma importante redução na frequência de homozigotos prolina (Pro/Pro) nos casos de CCE de cavidade oral infectados pelo papiloma vírus humano (HPV), possivelmente indicando maior suscetibilidade dos homozigotos arginina (Arg/Arg) à infecção pelo HPV e o desenvolvimento de câncer da cavidade oral. Hafkamp *et al.* (2004) relataram que o HPV foi mais comumente detectado em câncer de cabeça e pescoço em adultos jovens devido à regulação negativa de pRb e p16 superexpressa, tipos selvagens de expressão de P53.

A presença de mutações nos éxons 5-9 do gene p53 parece ter um papel importante nos tumores da cavidade oral. Entretanto, Lingen e colaboradores (2000), observaram que 81% dos indivíduos com CCE em cavidade oral com menos de 40 anos apresentaram o gene p53 superexpresso, mas não evidenciavam mutações nos éxons 5-9, conhecidas por existirem em pelo menos 50% dos casos em indivíduos mais velhos, sugerindo vias moleculares distintas dos tumores da cavidade oral em outras faixas etárias. Beena *et al.* (2011) demonstraram que o p53 foi mutado em 51,5% dos tumores em pacientes jovens, e uma intensa expressão de p53 foi associado a tumores avançados. A mutação no gene p53 foi menos comum em jovens sem histórico de consumo de bebidas alcoólicas e uso de tabaco (SORENSEN *et al.*, 1997).

Os MicroRNAs (miRNAs ou miRs), moléculas curtas, não codificáveis de RNA que regulam a expressão gênica, controlando a tradução de RNA mensageiro (m), estão envolvidos nos processos biológicos do crescimento até a morte celular (CHANG *et al.*, 2008). Os miRNAs apresentam-se desregulados em várias neoplasias e podem atuar como oncogenes e supressores de tumores (CHANG *et al.*, 2008; TRAN *et al.*, 2010). Em tumores de cabeça e pescoço, padrões específicos de expressão de miRNA foram detectados em linhagens celulares e tecidos tumorais da hipofaringe, cavidade oral, laringe, nasofaringe e glândulas salivares (TRAN *et al.*, 2010). Hilly *et al.* (2016) observaram em estudo com indivíduos menores de 30 anos que tumores agressivos apresentaram níveis mais altos de let-7c, miR-130a-3p, miR-361-5p, miR-99a-5p, miR-29c-3p e let-7d-5p que tumores não agressivos ($p < 0,05$), indicando uma associação entre o câncer de cavidade oral agressivo e um padrão de expressão distinto da família let-7.

Verschuur *et al.* (1999) notaram uma fragilidade da informação sobre o histórico familiar de câncer, investigado em diferentes estudos, pois esse dado muitas vezes consta em branco no prontuário médico, importante método de coleta dos dados. Estudos que comparam adultos jovens e idosos, encontraram na amostra de adultos jovens um número maior de casos com histórico familiar de câncer (IYPE *et al.*, 2004; THOMAS *et al.*, 2012; VERSCHUUR *et al.*, 1999). Beena *et al.* (2016) obtiveram uma correlação significativa ($p < 0,0001$) entre CCE de cavidade oral em pacientes adultos jovens e história familiar de neoplasia maligna (8,2%) quando comparado a pacientes mais velhos (1%). Martin-Granizo *et al.* (1997), Ahmad *et al.* (2009) e Galvis *et al.* (2018a) não encontraram em seus estudos nenhum adulto jovem com história familiar de carcinoma de cabeça e pescoço.

2.2.4 Outros fatores

Estudos realizados no Brasil e no mundo mostraram que a vida sexual dos adolescentes tem início cada vez mais cedo e que a precocidade está associada ao sexo desprotegido e ao maior número de parceiros ao longo da vida (IBGE, 2016; HENNESSEY; WESTRA; CALIFANO, 2009; SHAFII; STOVEL; HOLMES, 2007). A relação sexual precoce, o não uso de preservativos ou seu uso inadequado podem acarretar problemas como infecções sexualmente transmissíveis (IST), vírus da imunodeficiência humana (HIV), gravidez indesejada e exposição ao vírus relacionado à etiologia do câncer de colo de útero e cavidade oral, o papiloma vírus humano (HPV) (CHATURVEDI *et al.*, 2011).

Para alguns autores, apesar da falta de consenso sobre a etiopatogênese do câncer de cavidade oral em adultos jovens, evidências sugerem uma relação da doença com o HPV. A semelhança dos tecidos da boca com o trato genital e a constante exposição a fatores ambientais irritantes e micro-organismos, torna provável que o vírus participe da mutação celular também na mucosa oral (SOUZA; GONÇALVES, 2009). Chaturvedi *et al.* (2011) apontam que a infecção por este vírus possa ser uma possível explicação para o surgimento da doença nesses indivíduos, principalmente quando não constam outros fatores associados. É importante ressaltar que em estudo desenvolvido por Xavier *et al.* (2007) foi observado que a existência de infecção anogenital por HPV não parece ser fator predisponente para infecção oral por HPV.

Evidências demonstraram que um comportamento sexual durante toda a vida envolvendo um certo número de parceiros com prática de sexo oral (maior que cinco parceiros) e vaginal (maior que 25 parceiros) estavam associados ao aumento do risco de infecção por HPV nos casos de cânceres da região da cabeça e pescoço (YOUNG *et al.*, 2015). Já foram identificados pelo menos 70 tipos geneticamente distintos de HPV. Entre eles, existem cepas que estão associadas ao papiloma escamoso benigno em humanos (tipos 1, 2, 4 e 7) e outras de alto risco (tipos 16 e 18) envolvidas na gênese de diversos cânceres, incluindo o de cavidade oral (HENNESSEY; WESTRA; CALIFANO, 2009; SOUZA; GONÇALVES, 2009). Os subtipos HPV – 16, 18, 31 e 33 são as cepas mais fortemente associadas à displasia e ao CCE (PETITO *et al.*, 2017; SOUZA; GONÇALVES, 2009). Chen *et al.* (2016) identificaram uma interação significativa entre o HPV 16/18 e a idade de início da relação sexual para o CCE em cavidade oral ($p < 0,001$).

Diferentes estudos com indivíduos de até 40 anos de idade, identificaram variadas frequências com amostras positivas para o HPV em 29,4% dos casos (GALVIS *et al.*, 2018b) e, 4,4% dos casos (THOMAS *et al.*, 2012). Gong *et al.* (2019) não identificaram nenhum

resultado positivo para o HPV em indivíduos diagnosticados com câncer de cavidade oral. Segundo estudo de Tachibana *et al.* (2019) forte expressão do subtipo 16 do HPV foi observado com maior frequência entre os adultos jovens do que entre os adultos mais velhos (33,3% vs. 8,1%; $p = 0,045$). Em estudo desenvolvido por Martinez *et al.* (2017) com pacientes abaixo dos 45 anos, o CCE relacionado ao HPV estava restrito à orofaringe.

A longo prazo, a radiação solar é capaz de produzir lesões de significativa importância biológica como o câncer de lábio (CZERNINSKI; ZINI; SGAN-COHEN, 2010). O risco para esta neoplasia está relacionado com a intensidade e o período de exposição, bem como com a quantidade de pigmentação dos tecidos. Assim, a exposição repetida e excessiva aos raios solares, seja por motivos profissionais ou estilo de vida, por períodos superiores a 15 ou 30 anos, provoca alterações dos lábios capazes de evoluir para o carcinoma (INCA, 2002; RIZZATTI; SCHNEIDER; D'ORSI, 2011). A infância é uma fase particularmente vulnerável aos efeitos nocivos do sol e, a exposição cumulativa e excessiva durante os primeiros 10 a 20 anos de vida aumenta muito o risco de câncer na fase adulta ou velhice (INCA, 2018). Pessoas de pele clara, com pouca pigmentação melânica, são as que apresentam o maior risco de desenvolver carcinomas do lábio (ANDRADE; SANTOS; OLIVEIRA, 2015; SCHNEIDER *et al.*, 2014).

O Brasil, se situa, geograficamente, em uma zona de alta incidência de radiações UVA e UVB, que variam muito de uma região para outra devido à dimensão que o país apresenta. Várias condições favorecem a exposição excessiva à radiação solar e podem justificar a alta ocorrência do câncer de pele entre os brasileiros, como por exemplo, o clima tropical; a grande quantidade de praias; a estética ligada ao bronzamento, especialmente entre os jovens; e o trabalho rural (COSTA; WEBER, 2004; INCA, 2019a; RIZZATTI; SCHNEIDER; D'ORSI, 2011). A população de países com clima similar ao do Brasil, devem adotar medidas preventivas como uso de chapéus, camisetas e bonés, principalmente aqueles que necessitam ficar diariamente ao ar livre; uso de protetor solar e protetor labial, durante todo o ano, com fator de proteção 15 ou mais, sempre reaplicados a cada duas horas; e evitar a exposição ao sol entre 10h e 15h (CZERNINSKI; ZINI; SGAN-COHEN, 2010; INCA, 2018).

Pescadores, marinheiros, agricultores, trabalhadores da construção civil de pele clara são frequentemente afetados pelo câncer de lábio, uma vez que as radiações solares, ventos e geadas ressecam os lábios, causando-lhes alterações hiperkeratóticas, como a queilite actínica, que podem evoluir para neoplasias malignas (CZERNINSKI; ZINI; SGAN-COHEN, 2010). Pesquisa realizada com 343 universitários identificou que 38,4% dos estudantes expõem-se entre duas e seis horas diárias nos finais de semana, com exposição mais frequente, durante o

verão, após as 15h (70,6% dos estudantes), sendo que desses indivíduos 43,7% também se expõem entre as 10 e 15h (COSTA; WEBER, 2004). Rizzatti, Schneider, D'Orsi (2011) observaram entre os moradores de Florianópolis com menos de 40 anos uma frequência de 80,5% de exposição solar, sendo a utilização do filtro solar a medida de proteção mais adotada (36,7% das mulheres e 10,5% dos homens).

Hábitos inadequados, como uma alimentação desequilibrada, na infância e na juventude podem ser fatores de risco para as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) na idade adulta, sendo cada vez mais evidente o papel da alimentação no controle e na prevenção dessas doenças (BRASIL, 2006). Em relação ao câncer, verifica-se que, além do controle do tabaco, modificações para uma dieta saudável é uma eficiente medida de prevenção para esta doença (BARRETO *et al.*, 2005). Uma alimentação não saudável pode oferecer ao indivíduo substâncias carcinogênicas tais como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes em alimentos cozidos ou processados em altas temperaturas, aminas heterocíclicas pela pirólise de alimentos cárnicos, pescados e nitrosaminas, que podem ser encontrados nos embutidos (MARQUES; VALENTE; ROSA, 2009). Da mesma maneira, uma alimentação altamente calórica e com grandes quantidades de gordura aumenta a chance de desenvolver câncer em várias localizações, incluindo aqueles da região de cabeça e pescoço (BARRETO *et al.*, 2005; EDEFONTI *et al.*, 2012).

Alguns tipos de alimentos se consumidos regularmente durante longos períodos de tempo, parecem favorecer o desenvolvimento de câncer, oferecendo-lhe ambiente propício para o crescimento, multiplicação e disseminação. Estudos apontam essa relação positiva com o câncer de cavidade oral entre as carnes processadas (OR 0,80), derivados animais (OR 0,65), os fermentados ou salgados (OR 0,78), os alimentos ricos em amidos (OR 0,59), além de suas combinações (OR 2,98; IC95% 1,55–5,74) (HELEN-NG *et al.*, 2012; MARCHIONI *et al.*, 2007; TOPORCOV *et al.*, 2012). Diversos estudos têm demonstrado hábitos alimentares pouco saudáveis entre os adolescentes e adultos jovens, principalmente entre os que pertencem às classes econômicas mais favorecidas (LEVY *et al.*, 2010; RAPHAELLI; PRETTO; DUTRA, 2016), consumindo principalmente alimentos ricos em gorduras, açúcares e sódio, contando apenas com uma pequena ingestão de frutas e hortaliças (TORAL; CONTI; SLATER, 2009).

Dentre os hábitos considerados saudáveis, destacam-se o consumo de frutas (OR 0,44; IC95% 0,25-0,75), vegetais crus (OR 0,28; IC95% 0,17–0,47), peixe (OR 1,17; IC95% 0,70-1,96), leite (OR 0,33; IC95% 0,19–0,55), iogurte (OR 0,83; IC95% 0,54-1,28), arroz (OR 1,15; IC95% 0,54-2,45), feijão (OR 0,37; IC95% 0,22-0,64) como potencial fator de proteção para excesso de peso, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 (CURRIE *et al.*, 2012;

MARCHIONI *et al.*, 2007; TOLEDO *et al.*, 2010; TOPORCOV *et al.*, 2012) e câncer, incluindo o de cavidade oral (GUPTA *et al.*, 2017; PETERSEN, 2009; PETTI, 2009; TURATI *et al.*, 2015).

Dados da PeNSE realizada em 2015, revelaram que o consumo de guloseimas (doces, balas, chocolates, chicletes, bombons ou pirulitos) em cinco dias ou mais na semana foi referido por 41,6% dos escolares. Em conjunto com o consumo de biscoitos salgados (31,3%) e de refrigerantes (26,7%), foram os marcadores de alimentação não saudável mais referidos pelos escolares, reafirmando as conclusões já observadas na PeNSE de 2009 e 2012 acerca do padrão regular e elevado de consumo de alimentos não saudáveis por parcela significativa dos estudantes brasileiros, com singela melhora no perfil de consumo dos escolares em comparação com o ano de 2009 (IBGE, 2013, 2016). Resultado semelhante foi constatado pela Pesquisa Nacional de Saúde em 2013, onde a população brasileira apresentou alta prevalência de consumo de alimentos não saudáveis, considerados fatores de risco para as DCNT (CLARO *et al.*, 2015).

2.3 Carcinogênese

A carcinogênese envolve um processo em várias etapas, tanto a nível fenotípico quanto a nível genético, resultante do acúmulo de múltiplas mutações que, mesmo se tratando de uma aberração incompatível com a vida, não é reconhecida como estranha pelo organismo (SOUZA *et al.*, 2014). Não há um único agente ou fator etiológico (carcinógeno) isolado envolvido nessas alterações, mas fatores extrínsecos e/ou intrínsecos, associados a uma dada frequência e período de tempo de exposição. Devem ser consideradas, também, as características individuais de cada pessoa, que facilitam ou dificultam a instalação do dano celular (INCA, 2019b), sendo provável que mais de um fator seja necessário para produzir a carcinogênese por completo, até apresentar os sinais clínicos da doença (COLOMBO; RAHAL, 2009).

O processo de carcinogênese acontece em três etapas. Na primeira, estágio de iniciação, acontece à exposição das células a uma dose suficiente de agentes carcinogênicos iniciadores, capazes de produzir, de forma rápida e irreversível, um dano permanente no DNA da célula, alterando principalmente os ácidos nucleicos e, deixando esta célula em estado de latência, que a torna potencialmente capaz de dar origem a um tumor no futuro. Em seguida, é necessário que a célula passe pelo estágio de promoção, pois a iniciação isoladamente, não é suficiente para a formação tumoral. Neste estágio, a célula mutada recebe a ação de agentes

oncopromotores que colaboram com a transmissão das lesões do DNA para suas células filhas, cooperando para a formação do tumor (INCA, 2019b).

Os agentes promotores podem ser agentes químicos, processos inflamatórios, hormônios, fatores que atuam no crescimento celular normal, ou atuam promovendo o aumento da proliferação das células iniciadas, contribuindo para o desenvolvimento de mutações adicionais nessas células alteradas, que gradualmente as transformam em células malignas (INCA, 2019b). É importante destacar que os oncopromotores, via de regra, não têm ação carcinogênica e que, para conseguir efeito biológico, devem persistir no ambiente. Isto significa que seus efeitos se reverterem caso a exposição a eles seja suspensa, sendo esta a grande diferença existente, entre eles e os agente oncoiniciadores. Já no estágio de progressão, última etapa da carcinogênese, sob ação dos agentes oncoaceleradores ocorre a multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas, uma vez que são ultrapassados os mecanismos que regulam a replicação celular. Nesse estágio as primeiras manifestações clínicas da doença são observadas, já estando instalada a neoplasia (INCA, 2002, 2019a).

O processo de carcinogênese química induzido pela exposição a fatores exógenos, como o tabaco e a ingestão de bebidas alcoólicas, tem sido amplamente estudado e relatado na literatura científica nas últimas décadas. A fumaça obtida da queima do tabaco causa a formação de depósitos de centenas de substâncias químicas nas vias aéreas e pulmões. Dentre elas, existem ao menos 60 carcinógenos confirmados, que podem induzir mutações como quebras de cadeia simples ou duplas do material genético celular. Aparentemente os de maior importância na gênese tumoral são os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e N-nitrosaminas. A maior parte desses carcinógenos é metabolizada pela via do citocromo P450, onde são convertidos a formas moleculares polares altamente hidrossolúveis. Algumas dessas formas intermediárias apresentam alta reatividade com o DNA, resultando na formação de complexos de adição (COLOMBO; RAHAL, 2009).

O tabaco é um carcinógeno completo, pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese. A nicotina, o principal aditivo conhecido presente no cigarro, pode estar parcialmente envolvido no processo de desenvolvimento e progressão de tumores. Ela atua modulando o fenótipo das células epiteliais normais pela ativação da Akt (uma serino/treonino-quinase), levando à inibição da apoptose celular e aumento da angiogênese vascular. De um modo geral, acredita-se que o mecanismo carcinogênico mais importante, induzido pelo tabaco, seja a formação de ligações estáveis do tipo covalente com o DNA, que causam mutações permanentes em sequências gênicas de importância, oncogenes e genes supressores de tumor (VIEIRA; AGUIAR; SOUZA, 2015). Howie *et al.* (2001) apontam que o

etanol pode ter um efeito direto sobre a mucosa oral, alterando a homeostase das células epiteliais e a estrutura da mucosa, aumentando a permeabilidade do epitélio. Assim, o etanol atuaria como um agente facilitador para a penetração de carcinógenos, tornando os tecidos mais suscetíveis à sua ação.

Os mecanismos pelos quais o álcool atua como carcinógeno não são completamente conhecidos (CARRAD *et al.*, 2008). Todavia, sugere-se que esses estejam associados ao seu processamento metabólico no organismo. O etanol quando ingerido é metabolizado no fígado, por meio da enzima álcool-desidrogenase (ADH), em acetaldeído (AD), que é altamente tóxico e carcinogênico. A partir daí o AD é convertido em acetato, uma substância não carcinogênica, por meio do aldeído-desidrogenase tipo II (ALDH2) (HAKENEWERTH *et al.*, 2011; YOSHIDA; HUANG; IKAWA, 1984). Tsai *et al.* (2014) afirmam que quando há excessivo consumo de bebida alcoólica, ocorre elevação da concentração de AD na saliva, que tarda em ser metabolizado devido a uma sobrecarga da sua via conversora em acetato, e da colaboração da microbiota oral que oxida o etanol transformando-o em AD, resultando em níveis de dez a cem vezes maiores que no sangue. Jelski e Szmitkowski (2008) destacam que a quantidade de acetaldeído a que as células ou os tecidos são expostos após a ingestão de bebidas alcoólicas pode ser de grande importância e pode, entre outros aspectos, afetar a carcinogênese.

A atividade total da ADH é significativamente maior em tecidos com câncer do que nos órgãos saudáveis. Além disso, ela é muito maior do que a atividade da ALDH2. Isto sugere que as células tumorais têm uma maior capacidade de oxidação do etanol, mas menor capacidade de remover o acetaldeído do que os tecidos normais (JELSKI; SZMITKOWSKI, 2008). Indivíduos com deficiência de ALDH2 tendem a ter maior risco de desenvolver câncer de cavidade oral associado à ingestão de bebidas alcoólicas (CARRAD *et al.*, 2008; MATSUO *et al.*, 2012).

Diversos estudos sugerem que existem interação sinérgica entre o álcool e o fumo no desenvolvimento dos cânceres. O consumo crônico de tabaco e de bebidas alcoólicas modificam a microbiota oral normal, facilitando a proliferação de bactérias aeróbicas capazes de metabolizar etanol em AD. Além disso, a enzima ALDH2 presente na mucosa oral de fumantes é inibida devido às alterações do meio causadas pela mudança na flora oral, resultando no depósito de grandes quantidades de AD na saliva. Da mesma forma, o consumo crônico de bebidas alcoólicas é aparentemente responsável por uma maior ativação da via do citocromo P450, tanto no fígado como na mucosa gastrintestinal, levando provavelmente a uma acelerada ativação de pró-carcinógenos presentes no cigarro em carcinógenos ativos (KOIFMAN, 2004; ROSSING; VAUGHAN; MCKNIGHT, 1989; JELSKI; SZMITKOWSKI, 2008). Llewellyn,

Johnson, Warnakulasuriya (2001) ressaltam que o etanol poderia ainda ter um efeito local causando uma irritação na área.

Para alguns autores, nem todas as variações na ativação ou na detoxificação de carcinógenos são geneticamente determinadas. Idade, sexo e estado nutricional também influenciam na dose interna de toxinas produzidas e assim interferem no risco de desenvolvimento de câncer. Da mesma forma, a potência carcinogênica de uma substância química é determinada não somente pela atividade inerente de seu derivado eletrofílico, mas também pelo equilíbrio entre ativação metabólica e reações de inativação (CARRAD *et al.*, 2008; ROSSING; VAUGHAN; MCKNIGHT, 1989).

Para Sciubba (2001) todo indivíduo, com histórico de exposição ou não aos fatores de risco, que apresentem alguma lesão suspeita de câncer deve ser criteriosamente investigado a fim de determinar com precisão o seu diagnóstico. Quando se trata de uma possível neoplasia maligna, o “padrão ouro” para estabelecer a natureza de uma anormalidade da mucosa é o exame histopatológico de material obtido por biópsia da lesão (INCA, 2002). Frente a um resultado de malignidade, o tumor passará por um estudo anatomopatológico para determinar o estágio da doença. O sistema de estadiamento – TNM, elaborado a fim de unificar a linguagem dos oncologistas, utiliza três critérios para avaliar a extensão da progressão do câncer: tamanho do tumor (T), em centímetros; o acometimento dos linfonodos ao redor do tumor e sua extensão (N); e presença ou não de metástases distantes (M), ou seja, se o tumor se espalhou para outras partes do corpo (INCA, 2004; UICC, 2017). Diversos estudos apontam que quanto maior a classificação do estadiamento, pior o prognóstico (AHMAD *et al.*, 2009; COSTA *et al.*, 2018; FANG *et al.*, 2014; HILLY *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2017).

Costa *et al.* (2018) observaram que 86% dos adultos jovens com CCE intraorais apresentavam tumores em estágio avançado (III ou IV), resultado não significativo ao comparar com idosos ($p = 0,340$). Hilly *et al.* (2013) e Zhang *et al.* (2017) encontraram 81% ($p < 0,001$) e 50% ($p < 0,003$), respectivamente, dos adultos jovens com a doença em estágio avançado, ambos apresentando significância estatística. Para esses estudos o tratamento de eleição foi em maioria a cirurgia isoladamente (ZHANG *et al.*, 2017) ou associada com a radioterapia (COSTA *et al.*, 2018; HILLY *et al.*, 2013). A cirurgia, a radioterapia e, em casos selecionados, a quimioterapia são, isolada ou associadamente, os métodos terapêuticos aplicáveis ao câncer de cavidade oral (INCA, 2002; ROBERTSON *et al.*, 2001). Brener e colaboradores (2007) ressaltam que a escolha da modalidade de tratamento depende do estadiamento clínico do tumor maligno.

2.4 Política para o controle do tabagismo e consumo abusivo de bebidas alcoólicas

Associados a um grande contingente dos carcinomas do trato respiratório, digestivo e urinário, o uso do tabaco, o consumo de bebidas alcoólicas e seu sinergismo representam um grande alvo de intervenção para a prevenção destas e outras patologias (TORRES-PEREIRA; ANGELIM-DIAS, 2012). O impacto socioeconômico e sanitário de leis que permitem o adequado controle do uso dessas substâncias é facilmente mensurado (CUNHA FILHO; MARQUES; FARIA, 2010). Adotada em 2003, na 56ª Assembleia Mundial da Saúde, e em vigor desde 2005, a Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT) corresponde ao primeiro tratado internacional de saúde pública mediado pela OMS. A CQCT propõe medidas que visam à redução da demanda e da oferta do tabaco, a cooperação científica e técnica, a proteção ao meio ambiente e medidas legislativas e legais para tratar da responsabilidade penal e civil (WHO, 2003).

Portes *et al.* (2018) tendo por base os informes prestados pelos Estados Parte e o balanço da implantação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco, em 2016, observaram que as ações mais citadas e frequentes em todo o mundo referem-se à proteção contra a exposição à fumaça do tabaco (88%), medidas relacionadas à embalagem e etiquetagem de produtos de tabaco (76%) e a sua venda para menores de idade (71%). Com a adesão do Brasil a CQCT em 2005, as diversas ações voltadas para o controle do tabaco ganharam força de lei integrando a Política Nacional de Controle do Tabaco (PNCT) (INCA, 2011a). Uma política de Estado intersetorial, articulada entre os três entes federativos, que visa com ações educativas, legislativas, econômicas, culturais e sociais, controlar o consumo do tabaco no país (BRASIL, 2010; INCA, 2014).

O Brasil é uma referência internacional no controle do tabagismo, tomando as primeiras medidas nessa direção ainda na década de 1960, com o debate sobre as doenças relacionadas ao tabaco (TEIXEIRA; JAQUES, 2011). Nas décadas seguintes outros esforços foram levantados e acontecimentos a nível nacional favoreceram a adequação de medidas de controle do consumo de tabaco no país (ROMERO; SILVA, 2011), como a promulgação da Constituição Federal de 1988 (BRASIL, 2016), o apoio do INCA, vinculado à Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (INCA, 2007) e a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 1999, que possibilitaram ações mais eficazes de controle e fiscalização dos produtos derivados do tabaco (TEIXEIRA; JAQUES, 2011). Permanecendo em destaque, ainda nos dias atuais, o controle do tabaco nas políticas nacionais de saúde (BRASIL, 2010).

Várias medidas de controle do tabagismo foram implementadas no Brasil nas três últimas décadas, em sua maioria relacionadas à redução da oferta do tabaco. Uma das medidas de maior sucesso no país foi a promoção de ambientes livres da fumaça do tabaco, que alcançou em 2011 seu ponto máximo (BRASIL, 2011, 2014a). Outra medida foi a regulamentação para descrição do conteúdo, para as emissões dos produtos derivados do tabaco e adoção de imagens de advertência nas embalagens de cigarros a fim de sensibilizar a população (LEE; CHAGAS; NOVOTNY, 2010). A conscientização e a educação da sociedade e profissionais sobre o impacto negativo do tabagismo também tem sido alvo das ações no Brasil. O Programa Saber Saúde, do Ministério da Saúde, atingiu cerca de 2.389.126 estudantes em 1.212 municípios alcançados, além de 1.390 profissionais da área de educação, através do Curso de Educação a Distância (EAD) do Saber Saúde (INCA, 2014).

A restrição à publicidade e propaganda de produtos do tabaco e de mensagens que induzam ao consumo dos produtos também deve ser destacada, que apoiada pela Lei Federal nº 10.167/2000 proibiu também o patrocínio de eventos culturais e esportivos por marcas de cigarros (BRASIL, 2000, 2011). Além das medidas de controle, o tratamento de fumantes na rede do SUS é também uma das linhas de ação da política de controle do tabagismo. Em 2013, 1.308 unidades ofereceram atendimento a 154.207 fumantes, sendo que 71.327 deixaram de fumar. Além disso, desde 2001 o Ministério da Saúde oferece um serviço por telefone de apoio ao fumante, que atualmente correspondente ao ‘Disque Saúde 136’ e vem inscrito nas embalagens do produto (PORTES *et al.*, 2018).

Pesquisa realizada pelo INCA e divulgada em 2018, avaliou o cumprimento da lei que proíbe a venda de cigarros para menores de 18 anos, através dos dados da PeNSE realizada em 2015 e constatou que 45% de todos os fumantes brasileiros entre 13 e 17 anos de idade compraram regularmente seus próprios cigarros sem serem impedidos. Evidenciando a necessidade de estimular ações educativas e de fiscalização para efetiva aplicação da lei (SZKLO; CAVALCANTE, 2018). Outro estudo conduzido com 61.037 estudantes das 26 capitais e Distrito Federal, participantes da PeNSE, estimou prevalência de uso de tabaco na vida e nos últimos 30 dias de 22,7% e 7,1%, respectivamente, valores superiores aos observados nos países desenvolvidos (BARRETO *et al.*, 2014). Para Gamez *et al.* (2018) a baixa prevalência de tabagistas nos Estados Unidos, observada em seu estudo, pode ser reflexo da redução do consumo do tabaco no país.

É sabido que o consumo de bebidas alcoólicas varia significativamente tanto entre os diversos países quanto nos subgrupos dentro de um mesmo local. Apesar das diferenças socioeconômicas e culturais existentes entre os países, a OMS aponta a bebida alcoólica como

a substância psicoativa mais consumida no mundo e também como a droga de escolha entre crianças e adolescentes (JERNIGAN, 2001; WHO, 2011). Dados da WHO (2018) apontam que a porcentagem de consumidores de bebidas alcoólicas atuais, entre a população total (acima de 15 anos) para o ano de 2016 foi de 59,9% na Europa e 54,1 nas Américas, frequências superiores às observadas no mundo (43,0%).

No Brasil, a bebida alcoólica também é a droga mais usada em qualquer faixa etária e o seu consumo entre adolescentes vem aumentando, principalmente entre os mais jovens (de 12 a 15 anos de idade) e entre as meninas (CARLINI-COTRIM, 1999; CARLINI-COTRIM; CHASIN, 2000). Segundo dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (BRASIL, 2018), em 2017, as maiores frequências de consumo abusivo de bebidas alcoólicas em adultos a partir dos 18 anos foram no Distrito Federal (36,4%) e Cuiabá (36,2%). Analisando escolares da cidade de São Paulo, Vieira *et al.* (2007) observaram episódio de abuso agudo de bebidas alcoólicas nos últimos 30 dias em 30,4% dos homens e 17,8% das mulheres de 16-17 anos de idade. Outros autores identificaram entre adultos jovens (18 a 29 anos de idade) prevalência de uso de bebidas alcoólicas de 18,8% (IC95% 17,5 - 20,0) (GARCIA; FREITAS, 2015).

A Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996 dispõe sobre a restrição às propagandas de bebidas alcoólicas e através dela, fica vedada a veiculação, nas emissoras de rádio e televisão, da propaganda de bebidas com teor alcoólico acima de 13° Gal-Lussac (GL) durante o período compreendido entre as seis e as vinte e uma horas, além de proibir a associação desses produtos ao esporte, à condução de veículos, ao desempenho saudável de qualquer atividade e a imagens ou ideias de maior êxito ou de sexualidade das pessoas (BRASIL, 1996). Dados do relatório sobre os padrões do consumo de bebidas alcoólicas dos brasileiros revelam que entre os adultos jovens, o início do consumo se dá por volta dos 14 anos para os homens e dos 17 anos para as mulheres (BRASIL, 2007a).

Mesmo sendo estabelecido pelo Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) a proibição da venda de bebidas alcoólicas para menores de 18 anos (BRASIL, 2014b), resultados de uma investigação com escolares revelaram que os adolescentes adquirem facilmente bebidas alcoólicas em estabelecimentos comerciais (25,4%) e também em contextos sociais com parentes e amigos (23,6%) (VIEIRA *et al.*, 2007). O consumo excessivo de bebidas alcoólicas está relacionado a outros comportamentos de risco, além de provocar outras consequências negativas imediatas do consumo como violência, mal estar, *blackout* e arrependimento (CURRIE *et al.*, 2012; PARENTE; CAMBOIM NETO, 2015; SILVEIRA *et al.*, 2018).

A direção de veículos sob os efeitos de bebidas alcoólicas ou de outra substância psicoativa, fiscalizada por subsídio da Lei nº 11.705/2008 (Lei Seca), contribuiu para a redução do consumo de bebidas alcoólicas, favorecendo, principalmente, a queda nos índices de acidentes de trânsito, sendo atribuída a esta lei cerca de 41 mil vidas salvas desde 2008 (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Dados do Brasil (2018) revelam que o número de homens que assumem beber e dirigir é bem superior ao de mulheres. Considerando os dados de 2017 coletados em 27 capitais, 11,7% da população masculina afirmam cometer a infração, contra apenas 2,5% da população feminina. Entre os estudantes paulistas, questionados quanto a beber e dirigir, 8% dos estudantes relataram ter dirigido após o consumo de bebidas alcoólicas; 4,8% disseram que dirigiram mesmo tendo bebido demais para dirigir com segurança, e 2,8 % relataram que foram parados pela polícia enquanto estavam dirigindo (VIEIRA *et al.*, 2007).

Dados da PeNSE, onde foram entrevistados 109.104 escolares do 9º ano do ensino fundamental (antiga 8ª série), de 2.842 escolas públicas e privadas de todo o território brasileiro, revelaram que entre estes, 66,6% dos escolares brasileiros já haviam testado bebidas alcoólicas, sendo esse consumo maior nas Regiões Sul (76,9%) e Centro-Oeste (69,8%) e menor nas Regiões Norte (58,5%) e Nordeste (59,6%). O percentual de escolares que declararam problemas com o consumo de bebidas alcoólicas foi discretamente maior entre as meninas (10,4%) do que entre os meninos (9,5%) (IBGE, 2013).

Além da alta prevalência do consumo de tabaco e bebidas alcoólicas por adolescentes, dois outros fatores são relevantes: a idade de início do uso e o padrão de consumo. Uma vez que um estudo mostra que no Brasil, quase 35% dos adolescentes menores de idade consomem bebidas alcoólicas ao menos 1 vez no ano e 24% bebem pelo menos 1 vez no mês (BRASIL, 2007a). Pesquisa desenvolvida por Rezende *et al.* (2019), através de dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Brasil em 2013, constatou que 26,5% (114.497 casos) de todos os casos de câncer e 33,6% (63.371 óbitos) de todas as mortes por câncer poderiam ser potencialmente evitadas pela eliminação dos fatores de risco comportamentais como tabaco, índice de massa corpórea e consumo de bebidas alcoólicas no Brasil.

2.5 Sistemas de informação em saúde

Os Sistemas de Informações em Saúde (SIS) fornecem dados que permitem o monitoramento da situação de saúde de uma população. No Brasil, as bases de dados secundárias, ricas em dados de abrangência nacional, têm sido cada vez mais utilizadas em

pesquisas. Tal interesse pode estar relacionado à disponibilidade para acesso, cobertura e qualidade desses dados (DRUMOND *et al.*, 2009).

O SIS é entendido como um subsídio para aqueles que planejam, financiam, provêm e avaliam os serviços de saúde, uma vez que nele se encontram informações provenientes de um conjunto de componentes que atuam de forma integrada, por meio de mecanismos de coleta, processamento, análise e transmissão dos dados pertinentes aos serviços de saúde (SILVA, 2015). Para Branco (1998) a finalidade da informação em saúde consiste em permitir identificar e compreender os elementos relacionados aos problemas individuais e coletivos, facilitando a análise da situação encontrada e subsidiando a busca de possíveis alternativas de encaminhamento. Moraes e Gómez (2007) ressaltam que o maior desafio é instrumentalizar o sistema de saúde de uma maior e melhor capacidade de intervenção sobre a realidade sanitária, consolidando-o como mecanismo para lidar de forma mais eficiente com a saúde/doença/cuidado.

No Brasil, as informações em saúde são armazenadas e disponibilizadas, em nível nacional, através de grandes bancos de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), por meio de diferentes subsistemas de informação: Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informações sobre Internações Hospitalares (SIH-SUS), Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), entre outros (INCA, 2012). A necessidade de um sistema específico para monitorar a incidência das neoplasias surgiu uma vez que o uso das informações sobre óbito, por si só, não permitem o entendimento real da magnitude e impacto do câncer, muito menos sobre a efetividade dos programas de controle, pois existem diferenças entre os tipos de câncer em função da letalidade e sobrevida (BRASIL, 2007b; INCA, 2000).

Os registros de câncer, de acordo com as padronizações internacionais, podem ser classificados em Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP). Os RHC reúnem informações dos pacientes atendidos em uma unidade hospitalar, e refletem o desempenho da equipe clínica quanto à qualidade da assistência prestada, isoladamente ou em conjunto, além de auxiliar no planejamento administrativo. Já os RCBP produzem informações que permitem descrever e monitorar o perfil da incidência do câncer em uma população geograficamente definida, contribuindo para o planejamento dos serviços de saúde e organização do sistema de informações em nível nacional (BRASIL, 2007b, INCA, 2012).

A implantação e manutenção dos registros de câncer requer treinamento especializado para os recursos humanos que atuarão na coleta de dados, análise das informações, seguimento

dos casos e consolidação dos bancos de dados (INCA, 2000). As dificuldades a serem superadas para a completude e qualidade de dados representam um grande desafio para a implantação de um RHC nos países em desenvolvimento (VALSECCHI; STELIAROVA-FOUCHER, 2008). Apoiado pela Organização Pan-Americana da Saúde, em 1983, o INCA elaborou o primeiro RHC do Brasil e nos anos seguintes promoveu vários cursos de formação de coordenadores e registradores. Em 1993, o Ministério da Saúde, com a portaria MS nº 171, determinou que hospitais que realizavam atendimento oncológico pelo SUS deveriam implantar um RHC. Outras duas portarias deram continuidade a esse processo de regulamentação, Portaria GM nº 3535/1998 e Portaria MS/SAS nº 741/2005 estabelecendo a implantação e a manutenção de um RHC como critério para o credenciamento de um hospital na Rede de Atenção Oncológica (BRASIL, 1998, 2005).

Esses subsídios legislativos junto às formações contribuíram para a implantação de 25 registros hospitalares de câncer no Brasil até 1999. Com a criação do Programa de Avaliação e Vigilância do câncer e seus fatores de risco (PAV), pelo INCA em 2000, o número de registros hospitalares duplicou no país (KLIGERMAN, 2001). Embora obrigatória para a habilitação dos serviços junto ao SUS, à implantação do RHC ainda inexistente em algumas unidades habilitadas em assistência oncológica, ou a sistemática de coleta das informações é precária comprometendo a análise das informações (NASCIMENTO, 2011). Em 2009 havia no Brasil 258 unidades credenciadas em atenção oncológica, com RHC implantado em 73,3% dessas unidades (GADELHA, 2018; NASCIMENTO, 2011). De acordo com o INCA, em outubro de 2012, existiam 268 RHC em todo o país e em 2016 já eram 309 registros (INCA, 2012, 2016). Hoje, o país conta com 336 hospitais e serviços habilitadas, com RHC implantado em 296 dessas unidades. De modo que todos os estados brasileiros têm pelo menos um hospital habilitado em oncologia (INCA, 2019c, 2019d).

À semelhança dos outros sistemas nacionais de informação os dados coletados pelo RHC são lançados no Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer (SisRHC), aplicativo disponível desde 2002, e alimentado pelos dados provenientes do prontuário médico do paciente, permitindo o acesso a informações clínicas que não seriam coletadas pelo registro de base populacional (INCA, 2012; IARC, 1999). No RHC encontram-se variáveis de identificação do paciente, sociodemográficas, variáveis relativas à doença (diagnóstico, topografia, morfologia, estadiamento), ao tratamento instituído, à sobrevida e ao óbito (causa básica, local de ocorrência, etc.) (INCA, 2000, 2010). Para uniformizar os procedimentos e possibilitar o resgate e a comparação de dados, o sistema adota codificações das neoplasias e seus estadiamentos aceitos internacionalmente, com as devidas adaptações à

realidade de cada hospital. No entanto, a nomenclatura e definições referentes a cada variável devem ser as mesmas em todos os registros (BRASIL, 2007b). A partir de 2005 o SisRHC e SisBasepop tiveram suas tabelas atualizadas para a 3ª edição da CID, assim como para a 6ª edição da classificação TNM, facilitando a transmissão dos dados (BRASIL, 2005).

O Módulo Integrador dos Registros Hospitalares de Câncer (Integrador RHC) se apresenta como uma ferramenta pioneira, desenvolvida pelo INCA em 2007, que contribui para a consolidação das bases de dados hospitalares sobre câncer, e divulgação das informações, permitindo o livre acesso a elas (INCA, 2011b). Desde então, é obrigatório o envio dos arquivos eletrônicos dos diversos registros no Brasil ao INCA para publicação e divulgação de forma organizada e analítica (BRASIL, 2007b). O acesso livre às informações dos RHC é uma experiência recente e procedimentos de controle de qualidade dos dados são necessários na busca da excelência do registro. Nos RHC, esse controle é realizado, inicialmente, nas etapas de digitação e processamento dos dados que é feita a partir do uso de aplicativo específico – SisRHC – que possui rotinas de críticas que analisam a validade e a inconsistência das informações (PINTO *et al.*, 2012).

As padronizações das rotinas e procedimentos para o preenchimento dos dados no RHC, foram desenvolvidas pelo INCA com o objetivo de minimizar a possibilidade de erro em qualquer etapa do processo (INCA, 2010). Há, entretanto, limitações ao uso dos dados dos registros hospitalares: são baseados nos casos institucionais e não na população, não refletindo o total de casos novos de câncer diagnosticados entre a população do país, não se prestando também para o cálculo das taxas de incidência de câncer (INCA, 2012; IARC, 1999). Além disso, outros problemas foram identificados como dados demográficos imprecisos (VALSECCHI; STELIAROVA-FOUCHER, 2008), problemas estruturais na manutenção do RHC (GUERRA; GALLO; MENDONÇA, 2005), rotatividade dos registradores, número elevado de profissionais que digitam no sistema, duplicidade de prontuários, ilegibilidade e falta de completude dos prontuários (D’ALESSANDRO; ANTONIAZZI; ABREU, 2010), cobertura parcial do conjunto de pacientes atendidos no hospital, uma vez que os pacientes com patologia benigna e alguns pacientes com câncer não são incluídos no registro, entre outras limitações que podem levar a vieses que se refletirão na análise dos dados das diferentes regiões do país (GUERRA; GALLO; MENDONÇA, 2005).

Com o incentivo do INCA e a consolidação dos centros de coleta nas unidades hospitalares, atualmente o RHC é reconhecido como um sistema contínuo de informações, sendo estas, estatísticas e analíticas, utilizadas pelas administrações hospitalares e pelos profissionais do corpo clínico como fontes primárias não somente para pesquisas clínico-

epidemiológicas sobre fatores determinantes do câncer, mas também para planejamento das ações de prevenção, diagnóstico e tratamento da doença, auxiliando na melhoria da qualidade da assistência prestada ao paciente (INCA, 2012). Estudos apontam que mesmo considerando problemas relacionados à qualidade e completude dos registros, o SisRHC constitui uma ferramenta importante, com a qual os gestores das três esferas governamentais podem apoiar-se para a avaliação, tomada de decisão, planejamento das ações de saúde, controle e tratamento do câncer no país (BRASIL, 2005; LUZ *et al.*, 2017; PINTO *et al.*, 2012).



3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Descrever o perfil epidemiológico e os fatores relacionados ao câncer de cavidade oral em adultos jovens brasileiros e sua relação com o óbito, no período de 1985 a 2017.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as características sociodemográficas de adultos jovens brasileiros diagnosticados com câncer de cavidade oral;
- Analisar a distribuição dos fatores de risco relacionados ao câncer de cavidade oral em adultos jovens brasileiros;
- Avaliar uma possível associação entre as características sociodemográficas e clínicas com o óbito dos adultos jovens brasileiros diagnosticados com câncer de cavidade oral.



4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal de base hospitalar. Empregado como gerador de hipóteses a serem testadas por outros tipos de pesquisas, no monitoramento da saúde populacional e no planejamento em saúde (ROUQUAYROL, ALMEIDA FILHO, 2003).

As principais vantagens deste modelo de estudo incluem a sua simplicidade e baixo custo; a objetividade da coleta; a possibilidade de descrever características de uma população em determinada época e os agravos à saúde mais frequentes (MEDRONHO *et al.*, 2009; ROUQUAYROL; ALMEIDA FILHO, 2003).

As principais limitações deste desenho de estudo envolvem a ausência do grupo controle, criteriosa seleção dos indivíduos observados, “viés do pesquisador”, e impossibilidade de realizar inferência causal, uma vez que não é possível analisar relações de temporalidade entre exposição e efeito (MEDRONHO *et al.*, 2009).

4.2 Campo do estudo

O presente estudo foi realizado com dados dos estados brasileiros, que juntos apresentaram, segundo dados do IBGE em 2018, uma população estimada em 208.494.900 habitantes e densidade demográfica média para o país de 24,5 habitantes/km². O Brasil está localizado na América do Sul, possuindo uma área total de 8.514.876 km², composta por 26 estados e um Distrito Federal, chamados Unidades da Federação (UF), distribuídos em 05 macrorregiões: Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul, como pode ser observado na figura 1 (IBGE, 2018).

Figura 1 – Mapa do Brasil segundo as macrorregiões e estados.



Fonte: IBGE (adaptado).

4.3 Objeto de análise, população e fonte dos dados

O objeto de análise para o presente estudo foram os casos de câncer de cavidade oral identificados no Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer (SisRHC) no Brasil no período de 1985 a 2017. As informações são disponibilizadas no Módulo Integrador dos Registros Hospitalares de Câncer (Integrador RHC) e publicadas no endereço eletrônico <https://irhc.inca.gov.br>. O acesso às informações ocorreu por meio do TabNet, tecnologia desenvolvida pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

Os dados gerados pelo SisRHC formam uma grande base de dados (*big data*) de abrangência nacional e periodicidade anual, tendo o prontuário médico-hospitalar como fonte alimentadora.

4.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos no estudo todos os casos de câncer de cavidade oral diagnosticados como CCE (código 8070/3), registrados no SisRHC com faixa etária até 40 anos, classificados de acordo com a 2ª edição da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID–

O/2) até o ano de 2004 e segundo a CID-O/3 a partir de 2005, no período de 1985 a 2017. A escolha do intervalo de anos para inclusão dos registros justifica-se pela baixa prevalência dos casos.

Não participaram desse estudo os casos com outra localização topográfica, outros tipos histológicos de tumor primário, aqueles casos que não apresentaram confirmação histopatológica, e estavam fora do período e faixa etária determinados.

4.5 Variáveis de estudo e categorização

4.5.1 Variáveis descritoras

As variáveis descritoras consideradas nesse estudo são: variáveis sociodemográficas, relacionadas aos fatores de risco, a caracterização do tumor e ao seguimento tumoral. As variáveis descritoras estão discriminadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Categorização das variáveis descritoras do estudo.

(continua)

Variável	Escala	Descrição	Categorização
Variáveis sociodemográficas			
Sexo	Catagórica nominal	Essa variável se constitui num dado de identificação do paciente e num campo de crítica de entrada de dados de determinadas topografias de tumor.	1. Masculino 2. Feminino 3. Ignorado
Idade	Quantitativa discreta	Idade na 1ª consulta (calculada pela diferença entre a data da 1ª consulta e a data do nascimento).	Expressa em 3 dígitos (ex. 000).
Raça/cor	Catagórica nominal	Dados de identificação que também são usados para fins demográficos e como parâmetro para formação de grupos de pacientes. Refere-se à cor da pele do paciente.	1.Branca; 2.Preta; 3.Amarela; 4.Parda; 5.Indígena; 9.Sem informação
Estado conjugal atual	Catagórica nominal	Estado conjugal atual	1.Solteiro; 2.Casado; 3.Viúvo; 4.Separado judicialmente; 5.União consensual; 9.Sem informação

Quadro 1 – Categorização das variáveis descritoras do estudo.

(continuação)

Escolaridade	Catagórica ordinal	Refere-se ao grau de instrução do paciente, sendo utilizado como indicador indireto da condição socioeconômica do paciente.	1.Nenhuma; 2.Fundamental incompleto; 3.Fundamental completo; 4.Nível médio; 5.Nível superior incompleto; 6.Nível superior completo; 9.Sem informação
Ocupação principal	Catagórica nominal	Refere-se ao trabalho de mais tempo do paciente e não apenas ao que ele exerce no momento da matrícula no serviço de saúde.	Preenchida com o código correspondente a codificação pela Tabela do Código Brasileiro de Ocupações (CBO); Código “888” quando for criança e estudantes; e, “999” quando a ocupação não for classificada em nenhuma das categorias da tabela da CBO e “99999” quando for desconhecida.
UF de residência	Catagórica nominal	Utilizar a sigla que identifica a unidade da federação onde reside o paciente, composta por dois algarismos. Para estrangeiros, utiliza-se a sigla EX e quando não houver informação – 99	AC Acre AL Alagoas AM Amazonas AP Amapá BA Bahia CE Ceará DF Distrito Federal ES Espírito Santo MA Maranhão GO Goiás MG Minas Gerais MS Mato Grosso do Sul MT Mato Grosso PA Pará PB Paraíba PE Pernambuco PI Piauí PR Paraná RO Rondônia RR Roraima RN Rio Grande do Norte RJ Rio de Janeiro RS Rio Grande do Sul SC Santa Catarina SE Sergipe SP São Paulo TO Tocantins EX Estrangeiro 99 Sem informação

Quadro 1 – Categorização das variáveis descritoras do estudo.

(continuação)

Variáveis relacionadas a fatores de risco			
Histórico de consumo de tabaco	Categórica nominal	Histórico de consumo de tabaco.	1.Nunca 2.Ex-fumante 3.Sim 4.Não avaliado 8.Não se aplica 9.Sem informação
Histórico de consumo de bebida alcoólica	Categórica nominal	A história de consumo de bebida alcoólica deverá retratar não apenas a situação atual, mas a ocorrência preponderante.	1.Nunca 2.Ex-consumidor 3.Sim 4.Não avaliado 8.Não se aplica 9.Sem informação
História familiar de câncer	Categórica nominal	Deve-se considerar para efeito deste item, exclusivamente os parentes consanguíneos, ascendentes ou colaterais até segunda geração, ou seja pais, avós, tios e irmãos.	1.Sim 2.Não 9.Sem informação
Variáveis relacionadas a caracterização do tumor			
Localização do tumor primário	Categórica nominal	Considera-se a localização inicial do tumor, mesmo que se estenda às estruturas vizinhas ou distantes. Deverá ser preenchida com o código topográfico da CID-O/2 (até os casos de 2004); CID-O/3 (a partir dos casos de 2005).	CID – O/3 C00 – lábio C02 – outras partes não especificadas da língua C03 – gengiva C04 – assoalho da boca C05 – palato C06 – outras partes não especificadas da boca
TNM clínico inicial	Categórica nominal	A informação sobre a extensão do tumor expressa pela Classificação de Tumores Malignos (TNM) é uma avaliação de condição dinâmica (extensão da doença), em determinado momento do tempo. Sendo que T se refere ao Tumor Primário, N aos Linfonodos Regionais e M à Metástase a Distância. Deve ser utilizado o estadiamento clínico do tumor antes do início do tratamento antineoplásico, com base na Classificação de Tumores Malignos – TNM (6ª Edição).	Preenchida com 3 dígitos, sendo um dígito para cada variável T, N e M, a saber: TX – tumor primário não pode ser avaliado; T0 – não há evidência de tumor primário; Tis – carcinoma <i>in situ</i> ; T1, T2, T3 ou T4 – tamanho crescente e/ou extensão local do tumor primário; NX – os linfonodos regionais não podem ser avaliados; N0 – ausência de metástase em linfonodos regionais;

Quadro 1 – Categorização das variáveis descritoras do estudo.

(conclusão)

		Será considerado apenas um dígito para representar cada variável (T, N e M), desconsiderando o detalhamento ainda que presente na ficha clínica.	N1, N2 ou N3 – comprometimento crescente dos linfonodos regionais; MX – a presença de metástase a distância não pode ser avaliada; M0 – ausência de metástase a distância; M1 – metástase a distância; 888 – não se aplica (quando o tumor não for estadiável); 999 – sem informação.
Estadiamento Inicial	Categórica nominal	Preenchido com base no TNM, a fim de permitir o agrupamento de diferentes categorias em um número conveniente de opções com grupos mais ou menos homogêneos, em termos de sobrevida.	Preenchido com dois dígitos, usando-se para a primeira casa números com a grafia arábica. Na segunda posição, utiliza-se uma letra que, dependendo do tipo de tumor, poderá ter significado diferente, relacionado com as manifestações clínicas e o comportamento do tumor; 88 – tumor não estadiável; 99 – sem informação.
Outro Estadiamento	Categórica nominal	Usado quando o serviço trabalha com sistemas de estadiamento diferentes do TNM e para os casos com idade menor ou igual a 18 anos.	Codificação do grupamento de estágio clínico segundo outras classificações que não a TNM.
Variável relacionada à situação do caso			
Data do óbito	Categórica nominal	Corresponde a data do falecimento do paciente. Esta data tem que ser, obrigatoriamente, maior que as datas de nascimento, 1ª consulta e diagnóstico. Se o paciente estiver vivo, o item não será preenchido.	Formato: dd/mm/aaaa Para dia não conhecido, usar 15. Para dia e mês, não conhecido usar 30/06. Se o óbito ocorreu, mas a data é totalmente desconhecida, usar 99/99/9999.

Fonte: Autoria própria

4.6 Análise estatística

Para a análise de dados foi realizada inicialmente uma avaliação estatística descritiva da população em estudo, apresentando as frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas do estudo e, calculadas a média e desvio padrão das variáveis contínuas. Além

disso, foi realizado o teste qui-quadrado (X^2) de Pearson para verificar a associação entre as covariáveis e o óbito por CCE. O nível de significância utilizado foi de 5% ($\alpha = 0,05$).

Para a elaboração do banco, tabulação, análise descritiva e bivariada foi utilizado o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) na versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos) e o programa STATA versão 14.0 para Windows (Statsoft Inc.; <http://www.statsoft.com>).

4.7 Aspectos éticos

O presente trabalho de pesquisa atende as normas da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde e resoluções complementares. Sendo empregado apenas informações de dados secundários, não necessitando prévia aprovação do comitê de ética em pesquisa. Além disso, todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa, garantindo a confidencialidade dos dados tanto na coleta quanto na guarda; os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes; e por tratar-se de um estudo observacional, não intervencionista (sem intervenções clínicas), que dispensa a coleta de informação direta com o sujeito da pesquisa, não promove alterações/influências na rotina/tratamento dos participantes da pesquisa, e conseqüentemente riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos serão minimizados.



5 RESULTADOS

5.1 Artigo

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E O ÓBITO DE ADULTOS JOVENS BRASILEIROS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL ENTRE 1985 E 2017

Lidiane de Jesus Lisboa, Rodrigo Tripodi Calumby, Valéria Souza Freitas

RESUMO

Objetivo Descrever o perfil epidemiológico e os fatores relacionados ao CCE em cavidade oral dos adultos jovens brasileiros e sua relação com o óbito, no período de 1985 a 2017. **Metodologia** Realizou-se um estudo transversal de base hospitalar através dos registros do Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer (SisRHC). Foram selecionados os casos de indivíduos diagnosticados com CCE na faixa etária de 0 até 40 anos. As variáveis avaliadas foram referentes às características sociodemográficas, fatores de risco, localização do tumor e situação do caso. Os dados foram coletados no Módulo Integrador dos Registros Hospitalares de Câncer (Integrador RHC) por meio do TabNet. Foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis e, uma análise bivariada para avaliar associação com o óbito utilizando o teste qui-quadrado, considerando significativo $p < 0,05$. **Resultados** Foram registrados no período 1.822 casos de CCE em adultos jovens. A média de idade foi de 33,34($\pm 6,33$) anos e o maior número de casos na faixa de 31 \geq 40 anos (77,10%). A maioria era do sexo masculino (71,80%), da raça/cor branca (50,10%) e com escolaridade no nível fundamental (63,80%). Com relação aos fatores de risco, grande parte apresentou hábitos tabagistas (37,70%) e etilistas (32,40%) e 19,60 % relataram histórico familiar de câncer. A localização mais frequente foi a língua (42,20%). Cerca de 25,20% dos pacientes foram a óbito e a única variável que não apresentou significância estatística com o óbito foi o histórico familiar ($p=0,80$). **Conclusão** O conhecimento do perfil epidemiológico desses indivíduos aponta a necessidade de uma maior atenção ao CCE nesta população, a fim de reduzir a incidência e letalidade desse problema de saúde pública.

Palavras-chave: câncer de cavidade oral; fatores de risco; adultos jovens

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND THE DEATH OF YOUNG BRAZILIAN ADULTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA BETWEEN 1985 AND 2017

ABSTRACT

Objective To describe the epidemiological profile and factors related to oral cavity SCC in Brazilian young adults and its relationship with death, from 1985 to 2017. **Methods** A cross-sectional hospital-based study was carried out using the records of the Computerized Support for Hospital Cancer Registry System (SisRHC). Cases of individuals diagnosed with SCC in the age group 0 to 40 years were selected. The variables evaluated were related to sociodemographic characteristics, risk factors, tumor location and case situation. Data were collected in the Integrator Module of Hospital Cancer Records (Integrador RHC) through TabNet. A descriptive analysis of all variables was performed, and a bivariate analysis to assess association with death using chi-square test, considering significant $p < 0.05$. **Results** 1822 cases of SCC in young adults were recorded in the period. The mean age was 33.34 (± 6.33) years and the highest number of cases in the range of 31 \geq 40 years (77.10%). Majority were male (71.80%), white / race (50.10%) and had primary education (63.80%). Regarding risk factors, most of them had smoking habits (37.70%) and alcoholics (32.40%) and 19.60% reported a family history of cancer. The most frequent location was the tongue (42.20%). About 25.20% of patients died and the only variable that did not show statistical significance with death was family history ($p = 0.80$). **Conclusion** Knowledge of the epidemiological profile of these individuals points to need for greater attention to SCC in this population, in order to reduce incidence and lethality of this public health problem.

Keywords: oral cancer; risk factors; young adults

INTRODUÇÃO

O câncer de cavidade oral é um importante problema de saúde pública (FREITAS *et al.*, 2016), com mais de 24 milhões de casos novos estimados para a doença no mundo em 2030 (IARC, 2018). No ranking mundial o Brasil ocupa a terceira maior incidência desta neoplasia, sendo estimado para cada ano do triênio 2020 – 2022, a ocorrência de 15.190 mil novos casos da doença, representando um risco estimado de 10,69 e 3,71 casos novos, a cada 100 mil habitantes, respectivamente, para homens e mulheres brasileiros (INCA, 2019a).

A doença embora mais frequente em indivíduos a partir da quarta década de vida apresenta uma tendência ao aumento de sua incidência em adultos jovens (FANG *et al.*, 2014; HUSSEIN *et al.*, 2017; EL-NAGGAR, 2017). O tipo histológico mais comum, carcinoma de células escamosas (CCE), é de etiologia multifatorial, estando frequentemente associado ao consumo de tabaco e bebidas alcoólicas, a exposição a agentes biológicos, sobretudo o papiloma vírus humano (HPV), associado ou não à suscetibilidade genética, em diferentes graus, nos casos de câncer de cavidade oral em adultos jovens (PAIVA, RONZANI, 2009; VARGAS *et al.*, 2017).

Seu potencial de malignidade e sobrevida varia de acordo, principalmente, com a localização topográfica em língua e assoalho de boca (MILLER *et al.*, 2019), o diagnóstico tardio (NASEER; NAZ; MAHMOOD, 2016; ZHANG *et al.*, 2017) e, o estadiamento avançado (estádio III e IV)(COSTA *et al.*, 2018; SCHNEIDER *et al.*, 2014), que implicam em pior prognóstico e menor taxa de sobrevida (DOBROSSY, 2005; NASEER; NAZ; MAHMOOD, 2016). Com índices de mortalidade chegando a 1,8% no mundo (FERLAY *et al.*, 2015), Morais *et al.* (2017) afirmam que a proporção de pacientes adultos jovens com diagnóstico em estádios III e IV é alta, semelhante ao encontrado nos estudos com indivíduos mais velhos.

Não existe um consenso na literatura quanto a etiologia e patogênese do CCE em adultos jovens, especialmente devido à ausência ou pequeno tempo de exposição aos principais fatores de risco para a doença, à provável ausência de lesões potencialmente malignas e o possível comportamento biológico diferenciado dos CCE diagnosticados nesses pacientes (CHITAPANARUX, LORVIDHAYA, SITITRAI, 2006; LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001, 2004; SASAKI *et al.*, 2005). Da mesma forma, diferenças metodológicas e na definição do limite de idade para classificar o adulto jovem dificultam a compreensão da relação desses fatores com a doença nesse grupo etário (KOMOLMALAI *et al.*, 2015; SOUDRY *et al.*, 2010).

Tal situação evidencia a necessidade de novos estudos que permitam caracterizar o perfil epidemiológico neste grupo de indivíduos e traçar políticas públicas para prevenção da neoplasia. Assim, o objetivo principal deste estudo é descrever o perfil epidemiológico e os fatores relacionados ao carcinoma de células escamosas em cavidade oral dos adultos jovens brasileiros e sua relação com o óbito, no período de 1985 a 2017.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal de base hospitalar, com adultos jovens brasileiros portadores de CCE em cavidade oral. O *big data* foi obtido do Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer (SisRHC), disponibilizado no Módulo Integrador dos Registros Hospitalares de Câncer (Integrador RHC) e publicado no endereço eletrônico <https://irhc.inca.gov.br>. A coleta de dados ocorreu através do acesso ao TabNet, tecnologia desenvolvida pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em maio de 2019.

Para este estudo foram coletadas informações dos adultos jovens (idade de 0 a 40 anos) com diagnóstico histopatológico de CCE em cavidade oral no período de 1985 a 2017. Foram incluídos os registros dos casos com o diagnóstico classificado nas categorias C00, C02 a C06 (C00 lábio, C02 outras partes não específicas da língua, C03 gengiva, C04 assoalho da boca, C05 palato e, C06 outras partes não específicas da boca), da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O).

As variáveis deste estudo estão relacionadas às características sociodemográficas (idade, sexo, raça/cor, região de residência, escolaridade, situação conjugal e ocupação), fatores de risco (tabagismo, alcoolismo e histórico familiar), características clínicas (localização do tumor e estadiamento inicial – TNM) e, situação do caso, onde é registrada a informação sobre o óbito.

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva das variáveis contínuas, expressas como média e seu desvio padrão e, das variáveis categóricas como frequências absolutas e relativas. Para verificar a associação entre as covariáveis e o óbito por CCE foi realizada uma análise bivariada utilizando teste do qui-quadrado, considerando $p < 0,05$ como significância estatística. Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 22.0 (SPSS Inc., ChiCad. Estados Unidos) e Stata 14.0 para Windows (Statsoft Inc.; <http://www.statsoft.com>).

As informações utilizadas neste estudo são de domínio público e disponibilizadas na internet pelo Instituto Nacional do Câncer – INCA, sem identificação ou contato direto com os indivíduos, motivo pelo qual foi dispensado a aprovação prévia do estudo por um Comitê de Ética em Pesquisa – CEP.

RESULTADOS

No Integrador RHC para o período de 1985 a 2017 foram registrados 78.513 casos de câncer de cavidade oral, sendo 5,09% (4.000) desses em indivíduos de 0 a 40 anos. Considerando os critérios de elegibilidade, foram excluídos 1.638 por apresentarem um tipo histológico diferente do CCE e 454 por não apresentarem a confirmação histopatológica para esta neoplasia, ficando a população final do estudo constituída por 1.822 casos.

A média de idade dos indivíduos foi de 33,34 ($\pm 6,33$) anos, com maior número de casos na faixa etária de $31 \geq 40$ anos (77,10%). A maioria era do sexo masculino (71,80%), da raça/cor branca (50,10%), com nível de escolaridade fundamental completo ou incompleto (63,80%). Quanto à situação conjugal, 58,70% não apresentavam companheiros e, a ocupação principal identificada entre os indivíduos diagnosticados com CCE foi de trabalhadores da agricultura e aquicultura (15,20%), conforme evidenciado na Tabela 1. Na Figura 1 observa-se que as maiores densidades de casos se concentram nas regiões Sudeste (36,10%) e Nordeste (33,40%).

Tabela 1- Distribuição das características sociodemográficas de adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.

(continua)

Variáveis	Frequência Absoluta (n)	Frequência Relativa (%)
Idade (n=1.822)		
0 \geq 10 anos	34	1,90
11 \geq 20 anos	48	2,60
21 \geq 30 anos	335	18,40
31 \geq 40 anos	1.405	77,10
Sexo (n=1.822)		
Masculino	1.308	71,80
Feminino	514	28,20

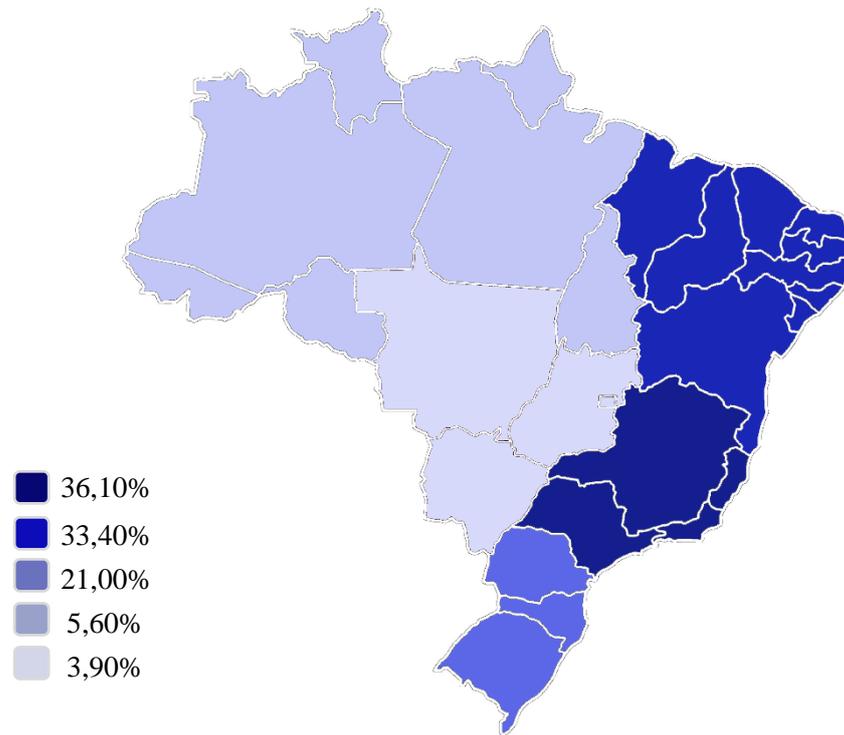
Tabela 1- Distribuição das características sociodemográficas de adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.

(conclusão)

Raça / Cor (n=1.667)^a		
Branco	835	50,10
Não Branco	832	49,90
Região de residência (n=1.816)^b		
Norte	101	5,60
Nordeste	607	33,40
Centro-Oeste	71	3,90
Sudeste	655	36,10
Sul	382	21,00
Escolaridade (n=1.364)^c		
Analfabeto	109	8,00
Nível Fundamental	870	63,80
Nível Médio	281	20,60
Nível Superior	104	7,60
Situação Conjugal (n=1.646)^d		
Sem companheiro	967	58,70
Com companheiro	679	41,30
Ocupação (n=1.822)		
Agricultura / Aquicultura	276	15,20
Construção Civil	166	9,10
Serviços Gerais	163	8,90
Criança / Estudantes	118	6,50
Comércio	91	5,00
Mecânica / Mineração	55	3,00
Outras	351	19,30
Fora do CBO ^e	314	17,20
Sem informação	288	15,80

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. INCA. ^a155 informações perdidas; ^b6 informações perdidas; ^c458 informações perdidas; ^d176 informações perdidas; ^ecatálogo brasileiro de ocupações.

Figura 1 – Distribuição dos casos de carcinoma de células escamosas oral diagnosticados em adultos jovens brasileiros por região de moradia, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. INCA.

Os dados revelam que, entre os adultos jovens diagnosticados com CCE em cavidade oral, a maioria apresentava hábitos tabagistas (37,70%) e etilistas (32,40%), e a maior parte dos indivíduos não apresentava histórico familiar de câncer (28,90%), como pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição dos fatores de risco encontrados em adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.

(continua)

Variáveis	Frequência Absoluta (n)	Frequência Relativa (%)
Tabagismo (n=1.822)		
Sim	687	37,70
Nunca	503	27,60
Ex fumante	104	5,70
Não Avaliado	14	0,80
Não se aplica	21	1,20
Sem informação	493	27,00
Alcoolismo (n=1.822)		
Sim	590	32,40
Nunca	540	29,60
Ex consumidor	100	5,50
Não Avaliado	24	1,30

Tabela 2 – Distribuição dos fatores de risco encontrados em adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.

(conclusão)

Não se aplica	24	1,30
Sem informação	544	29,90
Histórico Familiar (n=1.822)		
Sim	358	19,60
Não	526	28,90
Sem informação	938	51,50

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. INCA.

A tabela 3 apresenta a distribuição da população de acordo com as características clínicas da neoplasia e revela que na maioria dos casos o tumor primário foi diagnosticado na língua (42,20%), em estágio avançado (68,06%). Em relação à situação do caso, 25,20% dos casos evoluíram para o óbito.

Tabela 3 – Distribuição da localização do tumor e situação do caso em adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.

(continua)

Variáveis	Frequência Absoluta (n)	Frequência Relativa (%)
Localização do tumor primário (n=1.822)		
C00 Lábio	332	18,22
C02 Língua	769	42,20
C03 Gengiva	51	2,80
C04 Assoalho de boca	201	11,03
C05 Palato	202	11,09
C06 Outras partes da boca	267	14,66
T (n=1.036)^a		
T1	200	19,30
T2	247	23,80
T3	212	20,50
T4	377	36,40
N (n=1.024)^b		
N0	528	51,60
N1	166	16,20
N2	215	21,00
N3	115	11,20
M (n=956)^c		

Tabela 3 – Distribuição da localização do tumor e situação do caso em adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.

(conclusão)		
M0	928	97,10
M1	28	2,90
Estadiamento (n=1.052)^d		
<i>In situ</i>	1	0,10
I	165	15,68
II	170	16,16
III	225	21,39
IV	491	46,67
Estadiamento para menores de 18 anos (n=39)^e		
<i>In situ</i>	1	2,57
I	8	20,51
II	6	15,39
III	3	7,69
IV	21	53,84
Situação do caso (n=1.822)		
Óbito	459	25,20
Vivo	1363	74,80

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. INCA. ^a786 informações perdidas; ^b798 informações perdidas; ^c866 informações perdidas; ^d709 informações perdidas; ^e22 informações perdidas.

A relação das covariáveis com a morte por CCE foi sumarizada na Tabela 4. Percebe-se que quase todas as variáveis apresentaram associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com o óbito, a exceção da variável de histórico familiar ($p = 0,80$).

Tabela 4 – Associação entre as variáveis sociodemográficas, fatores de risco e localização do tumor com o óbito por carcinoma de células escamosas no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.

Variáveis	Óbito				P valor ^a
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Idade (N=1.822)					
0 ≥ 10 anos	7	1,53	27	1,98	0,01
11 ≥ 20 anos	9	1,96	39	2,86	
21 ≥ 30 anos	63	13,73	272	19,96	
31 ≥ 40 anos	380	82,78	1025	75,20	
Sexo (N=1.822)					
Masculino	359	78,21	949	69,63	0,00
Feminino	100	21,79	414	30,37	

(continua)

Tabela 4 – Associação entre as variáveis sociodemográficas, fatores de risco e localização do tumor com o óbito por carcinoma de células escamosas no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.

(continuação)

Raça / Cor (N=1.667)^b					
Branco	174	40,18	661	53,57	
Não Brancos	259	59,82	573	46,43	0,00
Região de residência (1.816)^c					
Norte	26	5,66	75	5,53	
Nordeste	157	34,21	450	33,16	
Centro-Oeste	12	2,61	59	4,35	0,00
Sudeste	203	44,23	452	33,31	
Sul	61	13,29	321	23,65	
Escolaridade (N=1.364)^d					
Analfabeto	35	9,64	74	7,39	
Nível Fundamental	248	68,32	622	62,14	0,01
Nível Médio	59	16,25	222	22,18	
Nível Superior	21	5,79	83	8,29	
Situação Conjugal (N=1.646)^e					
Sem companheiro	155	35,88	524	43,16	
Com companheiro	277	64,12	690	56,84	0,00
Ocupação (N=1.534)^f					
Agricultura / Aquicultura	72	17,96	204	18,01	
Construção Civil	63	15,72	103	9,09	
Serviços Gerais	43	10,72	120	10,59	
Criança / Estudantes	28	6,98	90	7,94	0,01
Comércio	25	6,23	66	5,83	
Mecânica / Mineração	18	4,49	37	3,27	
Outras	79	19,70	272	24,00	
Fora do CBO ^g	73	18,20	241	21,27	
Tabagismo (N=1.294)^h					
Sim	258	72,07	553	56,94	0,00
Nunca	100	27,93	403	43,06	
Alcoolismo (N=1.230)ⁱ					
Sim	230	68,05	460	51,57	0,00
Nunca	108	31,95	432	48,43	
Histórico Familiar (N=884)^j					
Sim	100	41,15	258	40,25	0,80
Não	143	58,85	383	59,75	
Localização do tumor primário (N=1.822)					
C00 Lábio	18	3,92	314	23,04	
C02 Língua	218	47,49	551	40,43	0,00
C03 Gengiva	14	3,05	37	2,71	
C04 Assoalho de boca	62	13,51	139	10,20	
C05 Palato	56	12,20	146	10,71	
C06 Outras partes da boca	91	19,83	176	12,91	

Tabela 4 – Associação entre as variáveis sociodemográficas, fatores de risco e localização do tumor com o óbito por carcinoma de células escamosas no Brasil, segundo o Sistema Informatizado de Apoio aos Registros Hospitalares de Câncer, no período de 1985 a 2017.

(conclusão)

Estadiamento (N=1.091)^k					
Inicial (T0, T1 e T2)	36	11,69	315	40,23	0,00
Avançado (T3 e T4)	272	88,31	468	59,77	

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. INCA.

^a Teste qui-quadrado

^b155 informações perdidas; ^c6 informações perdidas; ^d458 informações perdidas; ^e176 informações perdidas; ^f288 informações perdidas; ^gcatálogo brasileiro de ocupações; ^h528 informações perdidas; ⁱ592 informações perdidas; ^j938 informações perdidas; ^k731 informações perdidas.

DISCUSSÃO

O perfil epidemiológico dos indivíduos acometidos pelo CCE em cavidade oral na população brasileira já é bastante discutido e consagrado na literatura. Entretanto, o mesmo, para a população específica de adultos jovens, ainda não está totalmente esclarecido. Nesse sentido, o presente estudo buscou investigar o perfil epidemiológico e os fatores relacionados ao câncer de cavidade oral em adultos jovens brasileiros e sua relação com o óbito, no período de 1985 a 2017.

De acordo com as características sociodemográficas analisadas observa-se que dos 1.822 casos elegíveis, 71,80% ocorreu em indivíduos do sexo masculino e 28,20% do feminino. Estando a maioria dos casos de câncer de cavidade oral em adultos jovens concentrada na faixa etária de $31 \geq 40$ anos (77,10%). Diferentes estudos sustentam que para a população geral os homens são os que mais desenvolvem CCE em cavidade oral devido aos seus hábitos e estilo de vida que os expõe a inúmeros fatores de risco e negligências com a própria saúde (FREITAS *et al.*, 2016; SCHNEIDER *et al.*, 2014). Os resultados encontrados por Gamez *et al.* (2018), em pesquisa retrospectiva com 124 indivíduos até 40 anos, nos Estados Unidos, assemelham-se aos desse estudo, apontando que a maioria dos casos eram homens e a faixa etária mais comum situava-se em torno dos 35 anos.

A exposição repetida e excessiva aos raios solares aumentam o risco de desenvolvimento do câncer de cavidade oral, especialmente aqueles localizados em lábio, nos indivíduos de pele branca, uma vez que esses são mais propensos a sofrer os efeitos da radiação em relação aos indivíduos com pele negra (SCHNEIDER *et al.*, 2014; INCA, 2018). Nesse estudo a maioria dos indivíduos declarou-se da raça/cor branca. Corroborando com esses achados, Costa *et al.* (2018) ao analisar adultos jovens com até 40 anos, diagnosticados com

CCE no Brasil, observaram que 76% ($p = 0,493$) dos indivíduos eram de cor branca. A ocupação principal e a exposição de trabalhadores a agentes carcinogênicos aumentam o risco de desenvolvimento do câncer (CZERNINSKI, ZINI, SGAN-COHEN, 2010). Nesse estudo a principal ocupação resgatada dos registros do SisRHC foi de trabalhadores da agricultura e aquicultura (15,20%), entre aquelas que são consideradas pela literatura como profissões de risco para o câncer. Em concordância com esses achados, em estudo desenvolvido na Finlândia, Pukkala, Söderholm, Lindqvist (1994) observaram que pescadores 2,7 (IC 95%: 1,3-5,0) e agricultores 1,8 (IC 95%: 1,2-2,6), e demais profissões que exercem suas funções ao ar livre apresentaram maiores chances de desenvolver essa neoplasia.

Ao analisar a distribuição do CCE em adultos jovens entre as cinco regiões do Brasil, foi observado que as regiões Sudeste e Nordeste tiveram o maior percentual de casos de câncer de cavidade oral. Resultados semelhantes ao estimado para cada ano do triênio 2020 – 2022 onde é esperado que estas regiões reúnam 73% da ocorrência de novos casos da doença (INCA, 2019a). A concentração de casos nestas regiões pode estar relacionada ao fato das regiões Sudeste e Nordeste apresentarem os maiores coeficientes populacionais observados no país, correspondendo respectivamente, a 40,82% e 27,12%, também pelas maiores possibilidades de tratamento oncológico e melhor registro dos casos (IBGE, 2010).

Escolaridade, renda e ocupação, formam o tripé básico para mensurar a situação socioeconômica dos indivíduos (WÜNSCH FILHO *et al.*, 2008). Com relação à escolaridade o presente estudo revelou maior percentual de indivíduos com baixo nível de escolaridade. Resultado semelhante foi observado por Al-Dakkak (2010) ao perceber que os indivíduos que viviam em áreas mais carentes, com menor educação sobre os sinais e sintomas do câncer de cavidade oral e aqueles que estavam desempregados apresentaram risco significativamente maior para a doença. Outros autores reportam forte associação das neoplasias malignas de cavidade oral, com uma baixa condição socioeconômica, que está ligada a menor qualidade dos serviços de saúde e, conseqüentemente, maior mortalidade (ANTUNES *et al.*, 2001; FERLAY *et al.*, 2015).

A situação conjugal investigada nesse estudo, revelou que a maioria dos adultos jovens brasileiros se encontravam sem companheiro no momento da admissão no serviço de saúde, circunstância talvez justificada por conta da pouca idade dos indivíduos e da união em idade cada vez maior observada nos dias atuais. Em semelhança, Bundgaard *et al.* (1995) perceberam em estudo caso-controle realizado na Dinamarca, para a população geral, um risco duas vezes maior para CCE em cavidade oral entre indivíduos divorciados (OR = 2,3; IC95% 1,1 – 4,6), mesmo após ajuste para tabagismo e etilismo.

Ainda não está totalmente esclarecido na literatura qual a participação do tabaco e do consumo de bebidas alcóolicas no desenvolvimento do CCE de cavidade oral em adultos jovens, porém percebe-se, nos casos diagnosticados, que esses hábitos estão frequentemente relacionados, ainda que apresentem força de associação distintas (VARGAS *et al.*, 2017). Para alguns autores, o primeiro contato com o cigarro geralmente ocorre na adolescência, onde a maioria dos adultos fumantes já eram tabagistas aos 18 anos (CURRIE *et al.*, 2012; HALLAL *et al.*, 2009). Entre os adultos jovens deste estudo, a maioria apresentava hábitos tabagistas e etilistas. Resultados semelhantes foram encontrados por Frare *et al.* (2016), em estudo desenvolvido no Brasil com o mesmo público, onde perceberam que a maioria dos participantes eram tabagistas e etilistas, porém sem significância estatística. Para Miller *et al.* (2019) em adultos jovens os fatores associados a piores desfechos são semelhantes aos preditores conhecidos em indivíduos mais velhos.

O histórico familiar de câncer foi observado em apenas 19,60% dos casos desse estudo, não encontrando apenas para essa variável significância estatística relacionada ao óbito. Contrapondo esses achados, Beena *et al.* (2016) obtiveram uma correlação significativa ($p < 0,0001$) entre CCE de cavidade oral em pacientes adultos jovens e história familiar de neoplasia maligna quando comparado a pacientes mais velhos. Vale ressaltar que Verschuur *et al.* (1999) notaram uma fragilidade da informação sobre o histórico familiar de câncer, investigado em diferentes estudos, pois esse dado muitas vezes consta em branco no prontuário médico. Como o SisRHC usa os prontuários como fonte de dados, uma rigorosa rotina de críticas analisam a validade e a inconsistência das informações a fim de evitar os erros na digitação dos dados (PINTO *et al.*, 2012; INCA, 2012). Entretanto, observa-se que problemas relacionados à qualidade e completude dos registros, podem comprometer o resultado das análises (NASCIMENTO, 2011).

À semelhança dos outros sistemas nacionais de informação os dados coletados pelo SisRHC permitem o acesso a informações clínicas do indivíduo, que aliado à presença de registros hospitalares de câncer em todos os estados brasileiros, formam um *big data* sobre o câncer e colaboram para o monitoramento da situação de saúde e de determinadas patologias na população do país (INCA, 2019b). Com o incentivo do INCA e a consolidação dos centros de coleta nas unidades hospitalares, atualmente o SisRHC é reconhecido como um sistema contínuo de informações (INCA, 2012). Apontado por alguns estudos como uma ferramenta importante, com a qual os gestores governamentais e administradores das unidades podem apoiar-se para avaliar, tomar decisões, planejar ações de saúde, controlar e tratar o câncer no Brasil (LUZ *et al.*, 2017; PINTO *et al.*, 2012).

A localização anatômica mais acometida nos adultos jovens brasileiros foi a língua, em semelhança aos resultados da maioria dos estudos epidemiológicos (COSTA *et al.*, 2018; FRARE *et al.*, 2016; GALVIS *et al.*, 2018; GAMEZ *et al.*, 2018). Quanto ao estadiamento TNM, que permite classificar a neoplasia de acordo com suas características clínicas de extensão, disseminação regional e metástases, foi observado nesse estudo que 68,06% dos indivíduos entre 18 e 40 anos foram diagnosticados em estágio avançado da doença, assim como 61,53% dos indivíduos menores de 18 anos. Zhang *et al.* (2017) encontraram resultados semelhantes ao investigar adultos jovens com CCE em língua, constatando que metade dos indivíduos apresentavam a doença em estágio avançado. Diferentes estudos apontam que o avanço da doença pode estar relacionado ao diagnóstico tardio, que resulta em longos períodos de tratamentos e prognóstico desfavorável (COSTA *et al.*, 2018; FANG *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2017).

Em uma análise geral observou-se com esse estudo que pouco mais de 25% dos adultos jovens evoluíram para o óbito. Já ao considerar separadamente os sítios anatômicos de localização do tumor primário, percebe-se que 3,92% dos casos em lábio e 47,49% dos casos em língua culminaram no óbito. Essa informação ressalta as diferenças de prognóstico que são observadas a depender do sítio anatômico em que o tumor primário se desenvolve, tendo menor sobrevida os pacientes diagnosticados com CCE em língua e assoalho de boca, quando comparado aos demais sítios anatômicos da cavidade oral (DOBROSSY, 2005; FRARE *et al.*, 2016; MILLER *et al.*, 2019). Kelner *et al.* (2014) apontam que cerca de 30% a 40% das neoplasias situadas nesses sítios desenvolvem metástases regionais, que afetam o prognóstico.

Em 2017 o Brasil alcançou 8.126 óbitos por câncer de cavidade, dos quais aproximadamente 452 casos (5,6%) ocorreram em indivíduos com até 44 anos, residentes, em maioria, nas regiões Sudeste e Nordeste (BRASIL, 2017). A sobrevida de adultos jovens com câncer de cavidade oral avaliada em alguns estudos revela que os hábitos carcinogênicos não foram associados significativamente à mesma (HYAM *et al.*, 2003; VENESS *et al.*, 2003). Sendo que, para alguns autores, as taxas de sobrevida do CCE são semelhantes entre os adultos jovens e mais velhos (GALVIS *et al.*, 2018; PYTYNIA *et al.*, 2004) mesmo depois de controlar os principais indicadores prognósticos, demográficos e de comorbidade (PYTYNIA *et al.*, 2004).

Este estudo apresenta como principal limitação o uso de dados secundários, provenientes de prontuários clínicos que podem apresentar ausência de informações, além de possíveis problemas estruturais na manutenção do RHC (GUERRA, GALLO, MENDONÇA, 2005), representados por rotatividade de registradores, duplicidade de prontuários, ilegibilidade

e falta de completude de informações (VALSECCHI, STELIAROVA-FOUCHER, 2008), preenchimento incorreto do sistema ou preenchimento fora do prazo estipulado pelo Ministério da Saúde, entre outros fatores. Tais situações podem diminuir a qualidade dos dados coletados e levar a vieses que se refletirão na análise dos dados (GUERRA, GALLO, MENDONÇA, 2005; D’ALESSANDRO, ANTONIAZZI, ABREU, 2010). É importante ressaltar a necessidade de sensibilização dos profissionais de saúde para o preenchimento adequado e legível dos prontuários clínicos para o melhor entendimento da história médica dos indivíduos, e por conseguinte colaboração com futuras pesquisas.

O presente estudo deve ampliar o nível de conhecimento a respeito do perfil epidemiológico de adultos jovens acometidos pelo CCE em cavidade oral, contribuindo com informações para a formulação de políticas públicas voltadas para prevenção, tratamento e controle deste tumor e a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos. Além disso, é importante que novas pesquisas sejam realizadas para melhor investigar os fatores relacionados ao desenvolvimento deste tumor em adultos jovens.

CONCLUSÃO

A partir do presente estudo pode-se concluir que o perfil epidemiológico dos adultos jovens brasileiros diagnosticados com carcinoma de células escamosas em cavidade oral se apresenta semelhante ao perfil da população geral, se caracterizando com indivíduos do sexo masculino, brancos, de baixa escolaridade, sem companheiro, com histórico de tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas, com lesão primária situada predominantemente em língua e diagnosticada em estágio avançado. Os óbitos pela doença entre os adultos jovens brasileiros exibiram significância estatística associada com todas as covariáveis, a exceção do histórico familiar de câncer.

Os achados deste estudo poderão contribuir para o esclarecimento dos fatores associados à mortalidade por câncer oral, e colaborar para a elaboração e intensificação das políticas públicas de prevenção, diagnóstico e tratamento para essa população específica, a fim de reduzir a incidência e letalidade desse problema de saúde pública.

REFERÊNCIAS

AL-DAKKAK, I. Socioeconomic status and head and neck cancer. **Evidence-Based Dentistry**, v. 11, n. 2, p. 57–58, 2010.

ANTUNES, J. L. F. *et al.* Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in São Paulo, Brazil, 1980-1998. **Oral Oncology**, v. 37, p. 345–350, 2001.

BEENA, V. T. *et al.* Oral Squamous Cell Carcinoma in Patients Younger than 40 Years: A 10 Year Retrospective Study. **International Journal of Scientific Study**, v. 4, n. 4, p. 150–153, 2016.

BRASIL. **Sistema de Informações sobre Mortalidade DATASUS - Departamento de Informática do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. [Internet]. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 15 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). **Integrador RHC. Registro Hospitalar de Câncer**. Tabular dados. [Internet]. Disponível em: <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/visualizaTabNetExterno.action>. Acesso em: 20 mai. 2019.

BUNDGAARD, T. *et al.* Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. **Cancer Causes and Control**, v. 6, n. 1, p. 57–67, 1995.

CHITAPANARUX, I.; LORVIDHAYA, V.; SITTITRAI, P. Oral cavity cancers at a young age: Analysis of patient, tumor and treatment characteristics in Chiang Mai University Hospital. **Oral Oncology**, v. 42, p. 83–88, 2006.

COSTA, V. *et al.* EGFR amplification and expression in oral squamous cell carcinoma in young adults. **Int. J. of Oral Maxillofac. Surg.**, 2018.

CURRIE, C. *et al.* **Social determinants of health and well-being among young people: Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey**. Copenhagen: World Health Organization, 2012.

CZERNINSKI, R.; ZINI, A.; SGAN-COHEN, H. D. Lip cancer: incidence, trends, histology and survival: 1970-2006. **British Journal of Dermatology**, v. 162, p. 1103–1109, 2010.

D'ALESSANDRO, T. A. L.; ANTONIAZZI, B. N.; ABREU, D. M. X. Registros hospitalares de câncer de Minas Gerais: análise de consistência das bases de dados. **Cad. Saúde Colet.**, v. 18, n. 3, p. 410–417, 2010.

DOBROSSY, L. Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 24, n. 1, p. 9–17, 2005.

EL-NAGGAR, A. K. *et al.* **WHO Classification of Tumours of the Head and Neck**. 4^a ed. Lyon: IARC, 2017.

FANG, Q. G. *et al.* Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old. **Oncology Letters**, v. 7, p. 2099–2102, 2014.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, p. 359–386, 2015.

FRARE, J. C. *et al.* Histopathological grading systems analysis of oral squamous cell carcinomas of young patients. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 21, n. 3, p. 285-298, 2016.

FREITAS, R. M. *et al.* Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do câncer bucal: uma revisão de literatura. **RBAC**, v. 48, n. 1, p. 13–8, 2016.

GALVIS, M. M. *et al.* Different patterns of expression of cell cycle control carcinoma and local invasion-related proteins in oral squamous cell carcinoma affecting young patients. **J Oral Pathol Med.**, v. 47, n. 1, p. 32–39, 2018.

GAMEZ, M. E. *et al.* Treatment outcomes of squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults. **Oral Oncology**, v. 87, p. 43–48, 2018.

GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. M.; MENDONÇA, G. A. E. S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 227–234, 2005.

HALLAL, A. L. C. *et al.* Prevalência e fatores associados ao tabagismo em escolares da Região Sul do Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 43, n. 5, p. 779–788, 2009.

HUSSEIN, A. A. *et al.* Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. **European Journal of Cancer**, v. 82, p. 115–127, 2017.

HYAM, D. M. *et al.* Tongue cancer: do patients younger than 40 do worse? **Australian Dental Journal**, v. 48, n. 1, p. 50–54, 2003.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico**. 2010. [Internet]. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/tabela1.shtm>. Acesso em: 12 jan. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Informação dos Registros Hospitalares de Câncer como estratégia de transformação: perfil do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva em 25 anos**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Exposição Solar**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2018. [Internet]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/prevencao-e-fatores-de-risco/exposicao-solar>. Acesso em: 13 jun. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Registro Hospitalar de Câncer**. Rio de Janeiro: Divisão de Vigilância e Análise de Situação, 2019b.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, all cancers, both sexes, all ages**. Lyon: World Health Organization, 2018. [Internet]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&population=900&mode=population&sex=0&cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0>. Acesso em: 02 ago. 2019.

KELNER, N. *et al.* Activin A immunoexpression as predictor of occult lymph node metastasis and overall survival in oral tongue squamous cell carcinoma. **Head and Neck**, v. 36, n. 10, p. 1–8, 2014.

KOMOLMALAI, N. *et al.* Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in northern Thailand. **J Oral Sci**, v. 57, n. 4, p. 327–334, 2015.

LLEWELLYN, C. D.; JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, K. A. A. S. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - a comprehensive literature review. **Oral Oncology**, v. 37, p. 401–418, 2001.

LLEWELLYN, C. D.; JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, S. Factors associated with delay in presentation among younger patients with oral cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 97, n. 6, p. 707–713, 2004.

LUZ, C. M. DA *et al.* Completude das informações do Registro Hospitalar de Câncer em um hospital de Florianópolis. **ABCS Health Sci.**, v. 42, n. 2, p. 73–79, 2017.

MILLER, C. *et al.* Clinical features and outcomes in young adults with oral tongue cancer. **Am J Otolaryngol**, v. 40, n. 1, p. 93–96, 2019.

MORAIS, E. F. *et al.* Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 75, n. 7, p. 1555–1566, 2017.

NASCIMENTO, L. R. **Análise do funcionamento do registro hospitalar de câncer, em três cidades do nordeste brasileiro**. Recife, Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, 2011.

NASEER, R.; NAZ, I.; MAHMOOD, M. K. Frequency of delayed diagnosis of oral squamous cell carcinoma in Pakistan. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 11, p. 5037–5040, 2016.

PAIVA, F. S.; RONZANI, T. M. Estilos parentais e consumo de drogas entre adolescentes: revisão sistemática. **Psicologia em Estudo**, v. 14, n. 1, p. 177–183, 2009.

PINTO, I. V. *et al.* Completude e consistência dos dados dos registros hospitalares de câncer no Brasil. **Cad. Saúde Colet.**, v. 20, n. 1, p. 113–120, 2012.

PUKKALA, E.; SÖDERHOLM, A. L.; LINDQVIST, C. Cancers of the lip and oropharynx in different social and occupational groups in Finland. **Oral Oncol, Eur J Cancer**, v. 30, n. 3, p. 209–215, 1994.

PYTYNIA, K. B. *et al.* Matched Analysis of Survival in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Diagnosed Before and After 40 Years of Age. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 130, p. 869–873, 2004.

SASAKI, T. *et al.* Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients < 40 years of age. **J Oral Pathol Med**, v. 34, p. 129–33, 2005.

SCHNEIDER, I. J. C. *et al.* Survival rates of patients with cancer of the lip, mouth and pharynx: a cohort study of 10 years. **Rev Bras Epidemiol**, p. 680–691, 2014.

SOUDRY, E. *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. **Clin. Otolaryngol.**, v. 35, p. 307–312, 2010.

VALSECCHI, M. G.; STELIAROVA-FOUCHER, E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? **Lancet Oncol**, v. 9, p. 159–167, 2008.

VARGAS, L. S. *et al.* Determinantes do consumo de tabaco por estudantes. **Rev Saúde Pública**, v. 51, n. 36, p. 1–9, 2017.

VENESS, M. J. *et al.* Anterior tongue cancer: age is not a predictor of outcome and should not alter treatment. **ANZ J. Surg.**, v. 73, p. 899–904, 2003.

VERSCHUUR, H. P. *et al.* A Matched Control Study of Treatment Outcome in Young Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. **Laryngoscope**, v. 109, p. 249-258, 1999.

WÜNSCH FILHO, V. *et al.* Perspectivas da investigação sobre determinantes sociais em câncer. **Physis: Rev Saúde Coletiva**, v. 18, n. 3, p. 427–450, 2008.

ZHANG, Y. *et al.* Clinicopathological characteristics and outcomes of squamous cell carcinoma of the tongue in different age groups. **Head and Neck**, p. 1-7, 2017.



Considerações Finais

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do presente estudo pode-se concluir que o perfil epidemiológico dos adultos jovens brasileiros diagnosticados com carcinoma de células escamosas em cavidade oral se apresenta semelhante ao perfil da população de adultos e idosos com diagnóstico dessa neoplasia, contrariando o pensamento geral de que esta população apresentaria características distintas. Nesse sentido, o perfil dos adultos jovens se constituiu por indivíduos do sexo masculino, brancos, moradores da Região Sudeste, de baixa escolaridade, sem companheiro, profissionais da agricultura/aquicultura, com histórico de tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas, sem histórico familiar de neoplasia maligna, com a lesão primária situada predominantemente em língua e diagnosticada em estágio avançado. Os óbitos pela doença na população estudada exibiram significância estatística associada com todas as covariáveis, a exceção do histórico familiar de câncer.

Como toda pesquisa realizada com dados secundários, a confiabilidade desses resultados está diretamente implicada à qualidade do sistema de registro hospitalar de câncer. Assim, o elevado número de informações perdidos apontam para a necessidade de melhorias nas rotinas e práticas de preenchimento dos prontuários e lançamento no sistema. Ainda assim, os achados deste estudo poderão contribuir para o esclarecimento dos fatores relacionados à ocorrência e mortalidade por câncer de cavidade oral, ressaltando a importância das ações de rastreamento, prevenção e diagnóstico precoce, com vistas ao melhor enfrentamento desta realidade e maior qualidade de vida dos pacientes.

Esses resultados também contribuem para melhorar o planejamento e gestão da saúde, através da formulação e aplicação de políticas públicas, programas preventivos e de gestão do cuidado voltados especialmente para esta população. No mesmo sentido, a posse dessas informações colabora para ampliar o nível de conhecimento sobre a temática entre os profissionais de saúde e interessados na área.



REFERÊNCIAS

- AHMAD, H. *et al.* Oral cavity squamous cell carcinomas in young patients in a selected Malaysian centre. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, v. 5, p. 39–45, 2009.
- AL-DAKKAK, I. Socioeconomic status and head and neck cancer. **Evidence-Based Dentistry**, v. 11, n. 2, p. 57–58, 2010.
- ANDRADE, J. O. M.; SANTOS, C. A. DE 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.
- ANTUNES, J. L. F. *et al.* Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in São Paulo, Brazil, 1980-1998. **Oral Oncology**, v. 37, p. 345–350, 2001.
- BAAN, R. *et al.* Carcinogenicity of alcoholic beverages. **Lancet Oncol**, v. 8, n. 4, p. 292–293, 2007.
- BARRETO, S. M. *et al.* Análise da estratégia global para alimentação, atividade física e saúde, da Organização Mundial da Saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 14, n. 1, p. 41–68, 2005.
- BARRETO, S. M. *et al.* Experimentação e uso atual de cigarro e outros produtos do tabaco entre escolares nas capitais brasileiras (PeNSE 2012). **Rev Bras Epidemiol**, n. 1, p. 62–76, 2014.
- BATISTA, E. S. *et al.* Impacto do Tabagismo e Álcool sobre a Composição Corporal de Jovens. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 57, n. 3, p. 355–363, 2011.
- BEENA, V. T. *et al.* Oral cancer in young non-habitue females: a report of four cases and review of the literature. **Australian Dental Journal**, v. 56, p. 322–327, 2011.
- BEENA, V. T. *et al.* Oral Squamous Cell Carcinoma in Patients Younger than 40 Years: A 10 Year Retrospective Study. **International Journal of Scientific Study**, v. 4, n. 4, p. 150–153, 2016.
- BERTO, S. J. P.; CARVALHAES, M. A. B. L.; MOURA, E. C. Smoking associated with other behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n. 8, p. 1573–1582, 2010.
- BERTRAM, J. S. The molecular biology of cancer. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 21, p. 167–223, 2001.
- BLANCHARD, P. *et al.* Outcomes and prognostic factors for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a single-institution case-matched analysis. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, 2016.
- BORGES, D. M. L. *et al.* Mortalidade por câncer de boca e condição socioeconômica no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 2, p. 321–327, 2009.

BOSETTI, C. *et al.* Changing socioeconomic correlates for cancers of the upper digestive tract. **Annals of Oncology**, v. 12, p. 327–330, 2001.

BOYLE, P.; BOFFETTA, P. Alcohol consumption and breast cancer risk. **Breast Cancer Research**, v. 11, n. 3, 2009.

BRANCO, M. A. F. Informação e Tecnologia: desafios para a implantação da rede nacional de informações em saúde. **Physis: Rev. Saúde Coletiva**, v. 8, n. 2, p. 95–123, 1998.

BRASIL. **Lei nº 9.294 de 15 de julho de 1996: dispõe sobre as Restrições ao Uso e à Propaganda de Produtos Fumíferos, Bebidas Alcoólicas, Medicamentos, Terapias e Defensivos Agrícolas, nos Termos do § 4o do art. 220 da Constituição Federal.** Centro de Documentação e Informação. Brasília: Câmara dos Deputados, 1996.

BRASIL. **Portaria Nº 3.535, de 2 de setembro de 1998: estabelece critérios para cadastramento de centros de atendimento em oncologia.** Brasília: Ministério da Saúde, 1998. [Internet]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3535_02_09_1998_revog.html>. Acesso em: 03 jul. 2019.

BRASIL. **Lei Nº 10.167, de 27 de dezembro de 2000: altera dispositivos da Lei no 9.294, de 15 de julho de 1996, que dispõe sobre as restrições ao uso e à propaganda de produtos fumíferos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas.** Brasília: Câmara dos Deputados, 2000.

BRASIL. **Portaria Nº 741, de 19 de dezembro de 2005. Regulamenta o credenciamento de centros de alta complexidade em oncologia, unidades hospitalares de radiologia, hematologia e quimioterapia.** Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO. **Portaria interministerial nº 1.010, de 8 de maio de 2006: institui as diretrizes para a Promoção da Alimentação Saudável nas Escolas de educação infantil, fundamental e nível médio das redes públicas e privadas, em âmbito nacional.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006. [Internet]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/pri1010_08_05_2006.html>. Acesso em: 03 jul. 2019.

BRASIL. GABINETE DE SEGURANÇA INSTITUCIONAL. **I levantamento nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira.** Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas, 2007a.

BRASIL, M. S. Integração de informações dos registros de câncer brasileiros. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n. 5, p. 865–868, 2007b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Política Nacional de Promoção da Saúde.** 3a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. **Lei nº 12.546, de 14 de dezembro de 2011: institui o Regime Especial de Reintegração de Valores Tributários para as Empresas Exportadoras (Reintegra); dispõe sobre a redução do Imposto sobre Produtos Industrializados (IPI) à indústria automotiva; altera a incidência das contribuições previdenciárias devidas pelas empresas que menciona.** Centro de Documentação e Informação. Brasília: Câmara dos Deputados, 2011.

BRASIL. **Decreto Nº 8.262, de 31 de maio de 2014: altera o Decreto no 2.018, de 1o de outubro de 1996, que regulamenta a Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996.** Brasília: Câmara dos Deputados, 2014a.

BRASIL. **Estatuto da criança e do adolescente: lei no 8.069, de 13 de julho de 1990, e legislação correlata.** 12ª ed. Brasília: Câmara dos Deputados, 2014b.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil: texto constitucional promulgado em 5 de outubro de 1988, com as alterações determinadas pelas Emendas Constitucionais de Revisão nos 1 a 6/94, pelas Emendas Constitucionais nos 1/92 a 91/2016 e pelo Decreto Legislativo nº 186/2008.** Brasília: Senado Federal, 2016.

BRASIL. **Sistema de Informações sobre Mortalidade DATASUS - Departamento de Informática do SUS.** Brasília: Ministério da Saúde, 2017. [Internet]. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 15 ago. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017.** 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). **Integrador RHC. Registro Hospitalar de Câncer.** Tabular dados. [Internet]. Disponível em: <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/visualizaTabNetExterno.action>. Acesso em: 20 mai. 2019.

BRENER, S. *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. 63–69, 2007.

BUNDGAARD, T. *et al.* Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. **Cancer Causes and Control**, v. 6, n. 1, p. 57–67, 1995.

BYAKODI, R. *et al.* Oral cancer in India: an epidemiologic and clinical review. **J Community Health**, v. 37, p. 316–319, 2012.

CABRAL, R. E. C. *et al.* Analysis of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms in circulating plasma DNA of lung cancer patients. **Mol Cell Biochem**, v. 338, p. 263–269, 2010.

CARLI, M. L. *et al.* Características Clínicas, Epidemiológicas e Microscópicas do Câncer Bucal Diagnosticado na Universidade Federal de Alfenas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 3, p. 205–211, 2009.

CARLINI-COTRIM, B. Country profile on alcohol in Brazil. In: RILEY, L.; MARSHALL, M. **Alcohol and public health in eight developing countries**. Geneva: World Health Organization, 1999.

CARLINI-COTRIM, B.; CHASIN, A. A. M. Blood alcohol content and death from fatal injury: A study in the metropolitan area of São Paulo, Brazil. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 32, n. 3, p. 269–275, 2000.

CARNIELLI, C. M. *et al.* Combining discovery and targeted proteomics reveals a prognostic signature in oral cancer. **Nature Communications**, v. 9, p. 1–17, 2018.

CARRAD, V. C. *et al.* Álcool e Câncer Bucal: considerações sobre os mecanismos relacionados. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 1, p. 49–56, 2008.

CASATI, M. F. M. *et al.* Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 41, n. 4, p. 186–191, 2012.

CHANG, K. W. *et al.* Association between high miR-211 microRNA expression and the poor prognosis of oral carcinoma. **J Dent Res**, v. 87, n. 11, p. 1063–1068, 2008.

CHATURVEDI, A. K. *et al.* Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 32, p. 4294–4301, 2011.

CHEN, F. *et al.* Oral human papillomavirus infection, sexual behaviors and risk of oral squamous cell carcinoma in southeast of China: a case-control study. **Journal of Clinical Virology**, v. 85, p. 7–12, 2016.

CHINN, S. B.; MYERS, J. N. Oral cavity carcinoma: current management, controversies, and future directions. **J Clin Oncol**, v. 33, n. 29, p. 3269–3276, 2015.

CHITAPANARUX, I.; LORVIDHAYA, V.; SITTITRAI, P. Oral cavity cancers at a young age: Analysis of patient, tumor and treatment characteristics in Chiang Mai University Hospital. **Oral Oncology**, v. 42, p. 83–88, 2006.

CLARO, R. M. *et al.* Consumo de alimentos não saudáveis relacionados a doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 24, n. 2, p. 257–265, 2015.

COLOMBO, J.; RAHAL, P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 2, p. 165–174, 2009.

COSTA, F. B.; WEBER, M. B. Avaliação dos hábitos de exposição ao sol e de fotoproteção dos universitários da Região Metropolitana de Porto Alegre, RS. **An bras Dermatol**, v. 79, n. 2, p. 149–155, 2004.

COSTA, V. *et al.* EGFR amplification and expression in oral squamous cell carcinoma in young adults. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg**, 2018.

CUNHA FILHO, H.; MARQUES, R. F.; FARIA, P. L. Dificuldades políticas, éticas e jurídicas na criação e aplicação da legislação sobre álcool e tabaco: contributo para o desenvolvimento da investigação em Direito da Saúde Pública. **Rev Port Saúde Pública**, v. 28, n. 2, p. 205–218, 2010.

CURIONI, O. A. **Polimorfismos genéticos no câncer de cabeça e pescoço: análise de risco e evolução clínica**. São Paulo, Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2008.

CURRIE, C. *et al.* **Social determinants of health and well-being among young people: Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey**. Copenhagen: World Health Organization, 2012.

CZERNINSKI, R.; ZINI, A.; SGAN-COHEN, H. D. Lip cancer: incidence, trends, histology and survival: 1970-2006. **British Journal of Dermatology**, v. 162, p. 1103–1109, 2010.

D’ALESSANDRO, T. A. L.; ANTONIAZZI, B. N.; ABREU, D. M. X. Registros hospitalares de câncer de Minas Gerais: análise de consistência das bases de dados. **Cad. Saúde Colet.**, v. 18, n. 3, p. 410–417, 2010.

DAHER, G. C. A.; PEREIRA, G. D. A.; OLIVEIRA, A. C. D. 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. 584–596, 2008.

DATTA, S. *et al.* Increased risk of oral cancer in relation to common Indian mitochondrial polymorphisms and autosomal GSTP1 locus. **Cancer**, v. 110, n. 9, p. 1991–1999, 2007.

DIAS, A.; SAITER, M.; CUNHA, N. Avaliação dos fatores de risco na adolescência. **Educare**, v. 1, n. 1, p. 115–132, 2015.

DOBROSSY, L. Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 24, p. 9–17, 2005.

DOOBAREE, I. U. *et al.* Head and neck cancer in South East England between 1995–1999 and 2000–2004: An estimation of incidence and distribution by site, stage and histological type. **Oral Oncology**, v. 45, p. 809–814, 2009.

DRUMMOND, S. N. *et al.* GSTM1 polymorphism and oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, v. 40, p. 52–55, 2004.

DRUMOND, E. *et al.* Utilização de dados secundários do SIM, SINASC e SIH na produção científica brasileira de 1990 a 2006. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 26, n. 1, p. 7-19, 2009.

DUARTE, E. C. B. *et al.* Genetic polymorphisms of carcinogen metabolizing enzymes are associated with oral leukoplakia development and p53 overexpression. **Anticancer Research**, v. 28, p. 1101–1106, 2008.

EDEFONTI, V. *et al.* Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 7, p. 1869–1880, 2012.

EL-NAGGAR, A. K. *et al.* **WHO Classification of Tumours of the Head and Neck**. 4^a ed. Lyon: IARC, 2017.

FANG, Q. G. *et al.* Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old. **Oncology Letters**, v. 7, p. 2099–2102, 2014.

FEINBERG, A. P.; TYCKO, B. The history of cancer epigenetics. **Nature Reviews**, v. 4, p. 143–153, 2004.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int. J. Cancer**, v. 136, p. E359–E386, 2015.

FLORES-RUIZ, R. *et al.* Evolution of oral neoplasm in an andalusian population (Spain). **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 23, n. 1, p. 86–91, 2018.

FONSECA, F. P. *et al.* Stromal myofibroblasts in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients - a multicenter collaborative study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 118, n. 4, p. 483–489, 2014.

FRANCO, E. L. *et al.* Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. **Int. J. Cancer**, v. 43, p. 992–1000, 1989.

FRARE, J. C. *et al.* Histopathological grading systems analysis of oral squamous cell carcinomas of young patients. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 21, n. 3, p. 285–298, 2016.

FREITAS, R. M. *et al.* Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do câncer bucal: uma revisão de literatura. **RBAC**, v. 48, n. 1, p. 13–8, 2016.

FRIEDLANDER, P. L. *et al.* Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis. **Head & Neck**, p. 363–368, 1998.

GADELHA, M. I. P. A assistência oncológica e os 30 anos do Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 2, p. 237–245, 2018.

GALBIATTI, A. L. S. *et al.* Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Braz J Otorhinolaryngol.**, v. 79, n. 2, p. 239–247, 2013.

GALVIS, M. M. *et al.* Different patterns of expression of cell cycle control and local invasion-related proteins in oral squamous cell carcinoma affecting young patients. **J Oral Pathol Med.**, v. 47, p. 32–39, 2018a.

GALVIS, M. M. *et al.* Expression of cell cycle proteins according to HPV status in oral squamous cell carcinoma affecting young patients: a pilot study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, 2018b.

GAMEZ, M. E. *et al.* Treatment outcomes of squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults. **Oral Oncology**, v. 87, p. 43–48, 2018.

GANESH, R.; JOHN, J.; SARAVANAN, S. Socio demographic profile of oral cancer patients residing in Tamil Nadu - a hospital based study. **Indian J Cancer**, v. 50, n. 1, p. 9–13, 2013.

GARCIA, L. P.; FREITAS, L. R. S. Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 24, n. 2, p. 227–237, 2015.

GARCIA, S. M. N. *et al.* Polymorphisms in alcohol metabolizing genes and the risk of head and neck cancer in a Brazilian population. **Alcohol & Alcoholism**, p. 1–7, 2009.

GARROTE, L. F. *et al.* Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. **British Journal of Cancer**, v. 85, n. 1, p. 46–54, 2001.

GATTÁS, G. J. F. *et al.* Genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, and GSTT1 associated with head and neck cancer. **Head & Neck**, p. 819–826, 2006.

GAWECKI, W. *et al.* The role of genetic factor in etiopathogenesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in young adults. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 264, p. 1459–1465, 2007.

GERVÁSIO, O. L. A. S. *et al.* Oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 740 cases in a Brazilian population. **Braz Dent J**, v. 12, n. 1, p. 57–61, 2001.

GONG, Y. *et al.* Cisplatin based induction chemotherapy modified by ERCC1 improved the outcome of young adults with locally advanced oral squamous cell carcinoma. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 9, p. 2083–2090, 2019.

GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. DE M.; MENDONÇA, G. A. E S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 227–234, 2005.

GUPTA, B. *et al.* Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral cancer: A case-control study from India. **Cancer Epidemiology**, v. 51, n. March, p. 7–14, 2017.

GUPTA, B.; JOHNSON, N. W.; KUMAR, N. Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. **Oncology**, v. 91, n. 1, p. 13–23, 2016.

HAFKAMP, H. C.; MANNI, J. J.; SPEEL, E. J. M. Role of Human Papillomavirus in the Development of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. **Acta Otolaryngol**, v. 124, p. 520–526, 2004.

HAKENEWERTH, A. M. *et al.* Joint Effects of Alcohol Consumption and Polymorphisms in Alcohol and Oxidative Stress Metabolism Genes on Risk of Head and Neck Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 20, n. 11, p. 2438–2450, 2011.

HALLAL, A. L. C. *et al.* Prevalência e fatores associados ao tabagismo em escolares da Região Sul do Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 43, n. 5, p. 779–788, 2009.

HAND, P. A. *et al.* Allelism at the glutathione S-transferase GSTM3 locus: interactions with GSTM1 and GSTT1 as risk factors for astrocytoma. **Carcinogenesis**, v. 17, n. 9, p. 1919–1922, 1996.

HARRIS, S. L. *et al.* Never-smokers, never-drinkers: unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. **Head & Neck**, p. 499–503, 2010.

HELEN-NG, L. C. *et al.* Dietary pattern and oral cancer risk - a factor analysis study. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 40, n. 6, p. 560–566, 2012.

HENNESSEY, P. T.; WESTRA, W. H.; CALIFANO, J. A. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: Recent evidence and clinical implications. **J Dent Res**, v. 88, n. 4, p. 300–306, 2009.

HILLY, O. *et al.* Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: comparison with patients older than 60 years. **Oral Oncology**, v. 49, p. 987–990, 2013.

HILLY, O. *et al.* Distinctive pattern of let-7 family microRNAs in aggressive carcinoma of the oral tongue in young patients. **Oncology Letters**, v. 12, p. 1729–1736, 2016.

HIROTA, S. K. *et al.* Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 13, n. 4, p. E227–E231, 2008.

HONORATO, J. *et al.* Análise de sobrevida global em pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca no INCA no ano de 1999. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 12, n. 1, p. 69–81, 2009.

HOWIE, N. M. *et al.* Short-term exposure to alcohol increases the permeability of human oral mucosa. **Oral Diseases**, v. 7, p. 349–354, 2001.

HUSSEIN, A. A. *et al.* Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. **European Journal of Cancer**, v. 82, p. 115–127, 2017.

HYAM, D. M. *et al.* Tongue cancer: do patients younger than 40 do worse? **Australian Dental Journal**, v. 48, n. 1, p. 50–54, 2003.

IAMAROON, A. *et al.* Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 33, p. 84–88, 2004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico**. 2010. [Internet]. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos/tabela1.shtm>. Acesso em: 12 jan. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde do escolar**. Rio de Janeiro: Coordenação de População e Indicadores Sociais, 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2015**. Rio de Janeiro: Coordenação de População e Indicadores Sociais, 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1o de julho de 2018**. Rio de Janeiro: IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais, 2018. [Internet]. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2018/estimativa_dou_2018_20181019.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Registros Hospitalares de câncer: rotinas e procedimentos**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2000.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Falando sobre Câncer de Boca**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **TNM: Classificação de Tumores Malignos** / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6ª ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Tabagismo: um grave problema de saúde pública**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Registros Hospitalares de Câncer: planejamento e gestão**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **A situação do tabagismo no Brasil: dados dos inquéritos do Sistema Internacional de Vigilância do Tabagismo da Organização Mundial da Saúde realizados no Brasil entre 2002 e 2009**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2011a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **IntegradorRHC: ferramenta para a vigilância hospitalar de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2011b.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Informação dos Registros Hospitalares de Câncer como estratégia de transformação: perfil do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva em 25 anos**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Saber Saúde: prevenção do tabagismo e outros fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Política Nacional de controle do tabaco: relatório de gestão e progresso 2011-2012**. Rio de

Janeiro: Ministério da Saúde, 2014. [Internet]. Disponível em: <www.inca.gov.br>. Acesso em: 16 dez. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Exposição Solar**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2018. [Internet]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/prevencao-e-fatores-de-risco/exposicao-solar>>. Acesso em: 13 jun. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019b.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Onde tratar pelo SUS**. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, 2019c. [Internet]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/onde-tratar-pelo-sus>>. Acesso em: 18 jun. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Registro Hospitalar de Câncer**. Rio de Janeiro: Divisão de Vigilância e Análise de Situação, 2019d.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer Epidemiology: principles and methods**. Lyon: World Health Organization, 1999.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking**. Lyon: World Health Organization, v. 83, 2004.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, all cancers, both sexes, all ages**. Lyon: World Health Organization, 2018. [Internet]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&population=900&mode=population&sex=0&cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0>. Acesso em: 02 ago. 2019.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (UICC). **What is TNM?** UICC, 2017. [Internet]. Disponível em: <<https://www.uicc.org/resources/tnm>>. Acesso em: 18 ago. 2019.

IYPE, E. M. *et al.* Squamous cell cancer of the buccal mucosa in young adults. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 42, p. 185–189, 2004.

JELSKI, W.; SZMITKOWSKI, M. Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the cancer diseases. **Clinica Chimica Acta**, v. 395, p. 1–5, 2008.

JERNIGAN, D. H. **Global Status Report: Alcohol and Young People**. Geneva: World Health Organization, 2001.

JOHNSON, S. *et al.* Socio-economic status and head and neck cancer incidence in Canada: A case-control study. **Oral Oncology**, v. 46, p. 200–203, 2010.

KAMINAGAKURA, E. *et al.* Case control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. **Head & Neck**, p. 1–7, 2010.

KAPILA, S. N.; NATARAJAN, S.; BOAZ, K. A Comparison of Clinicopathological Differences in Oral Squamous Cell Carcinoma in Patients Below and Above 40 Years of Age. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 11, n. 9, p. 46–50, 2017.

KELNER, N. *et al.* Activin A immunoexpression as predictor of occult lymph node metastasis and overall survival in oral tongue squamous cell carcinoma. **Head and Neck**, v. 36, n. 10, p. 1–8, 2014.

KLIGERMAN, J. Registro Hospitalar de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 4, p. 357–359, 2001.

KOIFMAN, R. J. **Fatores de Risco para Câncer Oral: estudo caso-controle**. Rio de Janeiro, Tese (Doutorado) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2004.

KOMOLMALAI, N. *et al.* Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in northern Thailand. **J Oral Sci**, v. 57, n. 4, p. 327–334, 2015.

KOSTRZEWSKA-POCZEKAJ, M. *et al.* Polymorphisms of DNA repair genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck in young adults. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 270, p. 271–276, 2013.

LACY, P. D. *et al.* Head and neck squamous cell carcinoma: Better to be young. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 122, p. 253–258, 2000.

LEE, K.; CHAGAS, L. C.; NOVOTNY, T. E. Brazil and the Framework Convention on Tobacco Control: Global Health Diplomacy as Soft Power. **Plos Medicine**, v. 7, n. 4, p. 1–5, 2010.

LEICHSENDRING, A. *et al.* CYP1A1 and GSTP1 polymorphisms in an oral cancer case-control study. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 12, p. 1569–1574, 2006.

LEITE, A. C. E.; GUERRA, E. N. D. S.; DE MELO, S. N. Fatores de risco relacionados com o desenvolvimento do câncer bucal: revisão. **Rev. de Clín. Pesq. Odontol.**, v. 1, n. 3, p. 7, 2005.

LEITE, I. C. G. *et al.* 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.

LEVY, R. B. *et al.* Consumo e comportamento alimentar entre adolescentes brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), 2009. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. suppl 2, p. 3085–3097, 2010.

LIANG, C. *et al.* Gene-environment interactions of novel variants associated with head and neck cancer. **Head & Neck**, p. 1111–1118, 2012.

LIAO, C. T. *et al.* Higher distant failure in young age tongue cancer patients. **Oral Oncology**, v. 42, p. 718–725, 2006.

LINGEN, M. W. *et al.* Overexpression of p53 in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5 – 9. **Head & Neck**, v. 22, p. 328–335, 2000.

LLEWELLYN, C. D.; JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, K. A. A. S. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - a comprehensive literature review. **Oral Oncology**, v. 37, p. 401–418, 2001.

LLEWELLYN, C. D.; JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, K. A. A. S. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case–control study in Southern England. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 33, p. 525–532, 2004a.

LLEWELLYN, C. D.; JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, S. Factors associated with delay in presentation among younger patients with oral cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 97, n. 6, p. 707–713, 2004b.

LUZ, C. M. DA *et al.* Completude das informações do Registro Hospitalar de Câncer em um hospital de Florianópolis. **ABCS Health Sci.**, v. 42, n. 2, p. 73–79, 2017.

MALLET, Y. *et al.* Head and neck cancer in young people: a series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 129, p. 1503–1508, 2009.

MARCHIONI, D. M. L. *et al.* Fatores dietéticos e câncer oral: Estudo caso-controle na Região Metropolitana de São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 23, n. 3, p. 553–564, 2007.

MARQUES, C.; VALENTE, T. B.; ROSA, C. S. Formação de toxinas durante o processamento de alimentos e as possíveis consequências para o organismo humano. **Rev. Nutr.**, v. 22, n. 2, p. 283–293, 2009.

MARTIN-GRANIZO, R. *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients younger than 40 years. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 117, p. 268–275, 1997.

MARTINEZ, R. P. *et al.* Clinicopathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in young patients. **Br J Oral Maxillofac Surg**, p. 1–5, 2017.

MARUR, S.; FORASTIERE, A. A. Head and neck cancer: Changing epidemiology, diagnosis, and treatment. **Mayo Clin Proc.**, v. 83, n. 4, p. 489–501, 2008.

MATSUO, K. *et al.* Folate, alcohol, and aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism and the risk of oral and pharyngeal cancer in Japanese. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 21, n. 2, p. 193–198, 2012.

MCCAMBRIDGE, J.; MCALANEY, J.; ROWE, R. Adult consequences of late adolescent alcohol consumption: a systematic review of cohort studies. **PLoS Medicine**, v. 8, n. 2, 2011.

MEDRONHO, R. A. *et al.* **Epidemiologia**. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

MELLO, F. W. *et al.* The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, v. 23, n. 7, p. 2849–2859, 2019.

MELO, L. C. *et al.* Perfil epidemiológico de casos incidentes de câncer de boca e faringe. **Rev Gaúcha Odontol**, v. 58, n. 3, p. 351–355, 2010.

MILLER, C. *et al.* Clinical features and outcomes in young adults with oral tongue cancer. **Am J Otolaryngol**, v. 40, p. 93–96, 2019.

MORAES, I. H. S.; GÓMEZ, M. N. G. Informação e informática em saúde: caleidoscópio contemporâneo da saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 3, p. 553–565, 2007.

MORAIS, E. F. *et al.* Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 75, n. 7, p. 1555–1566, 2017.

MUWONGE, R. *et al.* 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.

NAGPAL, J. K.; PATNAIK, S.; DAS, B. R. Prevalence of high-risk human papilloma virus types and its association with p53 codon 72 polymorphism in tobacco addicted oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients of Eastern India. **Int. J. Cancer**, v. 97, p. 649–653, 2002.

NAIR, U.; BARTSCH, H. **Metabolic polymorphisms as susceptibility markers for lung and oral cavity cancer**. In: Biomarkers in Cancer Chemoprevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 271–290, 2001.

NASCIMENTO, L. R. **Análise do funcionamento do registro hospitalar de câncer, em três cidades do nordeste brasileiro**. Recife, Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, 2011.

NASEER, R.; NAZ, I.; MAHMOOD, M. K. Frequency of delayed diagnosis of oral squamous cell carcinoma in Pakistan. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 11, p. 5037–5040, 2016.

NEVILLE, B. W.; DAY, T. A. Oral cancer and precancerous lesions. **CA Cancer J Clin**, v. 52, n. 4, p. 195–215, 2002.

O'REGAN, E. M. *et al.* Squamous cell carcinoma of the head and neck in young Irish adults. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 44, p. 203–206, 2006.

OLIVEIRA, J. C. *et al.* A exposição ocupacional como fator de risco no câncer de cavidade oral e orofaringe no Estado de Goiás. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 37, n. 2, p. 82–87, 2008.

OLIVEIRA, N. *et al.* **A Lei seca, impactos econômicos e a contribuição do seguro.** Centro de Pesquisa e Economia do Seguro. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Seguros, 2018.

PAIVA, F. S.; RONZANI, T. M. Estilos parentais e consumo de drogas entre adolescentes: revisão sistemática. **Psicologia em Estudo**, v. 14, n. 1, p. 177–183, 2009.

PARENTE, L. D. F. S.; CAMBOIM NETO, L. D. F. Alcoolismo precoce: a prevenção é um desafio em busca de seu combate. **Serviço Social & Realidade**, v. 24, n. 1, p. 139–162, 2015.

PATEL, B. P. *et al.* Tobacco, antioxidant enzymes, oxidative stress, and genetic susceptibility in oral cancer. **Am J Clin Oncol**, v. 31, n. 5, p. 454–459, 2008.

PATEL, S. C. *et al.* Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 11, p. 1488–1494, 2011.

PEARCE, N. E.; HOWARD, J. K. Occupation, social class and male cancer mortality in New Zealand, 1974 - 78. **International Journal of Epidemiology**, v. 15, n. 4, p. 456–462, 1986.

PERERA, F. P.; WEINSTEIN, I. B. Molecular epidemiology: recent advances and future directions. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 3, p. 517–524, 2000.

PETERS, E. S. *et al.* Glutathione S -Transferase Polymorphisms and the Synergy of Alcohol and Tobacco in Oral, Pharyngeal, and Laryngeal Carcinoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 15, n. 11, p. 2196–2203, 2006.

PETERSEN, P. E. Oral cancer prevention and control - The approach of the World Health Organization. **Oral Oncology**, v. 45, p. 454–460, 2009.

PETITO, G. *et al.* Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Braz J Otorhinolaryngol.**, v. 83, n. 1, p. 38–44, 15 jan. 2017.

PETTI, S. Lifestyle risk factors for oral cancer. **Oral Oncology**, v. 45, p. 340–350, 2009.

PINTO, I. V. *et al.* Completude e consistência dos dados dos registros hospitalares de câncer no Brasil. **Cad. Saúde Colet.**, v. 20, n. 1, p. 113–120, 2012.

PORTES, L. H. *et al.* A Política de Controle do Tabaco no Brasil: um balanço de 30 anos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 6, p. 1837–1848, 2018.

PYTYNIA, K. B. *et al.* Matched analysis of survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck diagnosed before and after 40 years of age. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 130, p. 869–873, 2004.

PUKKALA, E.; SÖDERHOLM, A. L.; LINDQVIST, C. Cancers of the lip and oropharynx in different social and occupational groups in Finland. **Oral Oncol, Eur J Cancer**, v. 30, n. 3, p. 209–215, 1994.

RAPHAELLI, C. O.; PRETTO, A. D. B.; DUTRA, G. F. Prevalência de hábitos de vida em escolares de um Município do Sul do Brasil. **Adolesc. Saude**, v. 13, n. 2, p. 16–23, 2016.

RAUNIO, H. *et al.* Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility- a review. **Gene**, v. 159, p. 113–121, 1995.

REZENDE, L. F. M. *et al.* Proportion of cancer cases and deaths attributable to lifestyle risk factors in Brazil. **Cancer Epidemiology**, v. 59, p. 148–157, 2019.

RIZZATTI, K.; SCHNEIDER, I. J. C.; D'ORSI, E. Perfil epidemiológico dos cidadãos de Florianópolis quanto à exposição solar. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 20, n. 4, p. 459–469, 2011.

ROBERTSON, A. G. *et al.* Treatment of Oral Cancer: The Need for Defined Protocols and Specialist Centres. Variations in the Treatment of Oral Cancer. **Clinical Oncology**, v. 13, p. 409–415, 2001.

ROMERO, L. C.; SILVA, V. L. C. E. 23 anos de controle do tabaco no Brasil: a atualidade do Programa Nacional de Combate ao Fumo de 1988. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 57, n. 3, p. 305–314, 2011.

ROSSING, M. A.; VAUGHAN, T. L.; MCKNIGHT, B. Diet and pharyngeal cancer. **Int. J. Cancer**, v. 44, p. 593–597, 1989.

ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. **Epidemiologia & Saúde**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

SAKAMOTO, A. J. *et al.* Influência dos índices socioeconômicos municipais nas taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe em idosos no estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. 1–10, 2019.

SANTOS, R. A. *et al.* Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer no trato aerodigestivo superior: relevância dos fatores de risco álcool e tabaco. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 1, p. 21–29, 2012.

SANTOS, L. C. O.; BATISTA, O. DE M.; CANGUSSU, M. C. Caracterização do diagnóstico tardio do câncer de boca no estado de Alagoas. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 4, p. 416–422, 2010.

SASAKI, T. *et al.* Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients < 40 years of age. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 34, p. 129–133, 2005.

SCHNEIDER, I. J. C. *et al.* Survival rates of patients with cancer of the lip, mouth and pharynx: a cohort study of 10 years. **Rev Bras Epidemiol**, p. 680–691, 2014.

SCIUBBA, J. J. Oral cancer and its detection: History-taking and the diagnostic phase of management. **Journal of the American Dental Association**, v. 132, p. 12S–18S, 2001.

SCULLY, C.; BAGAN, J. Oral squamous cell carcinoma overview. **Oral Oncology**, v. 45, p. 301–308, 2009.

SCUTTI, J. A. B. *et al.* Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC): desvendando os mistérios do microambiente tumoral Recebido. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v. 70, n. 2, p. 156–163, 2016.

SHAFII, T.; STOVEL, K.; HOLMES, K. Association between condom use at sexual debut and subsequent sexual trajectories: a longitudinal study using biomarkers. **American Journal of Public Health**, v. 97, n. 6, p. 1090–1095, 2007.

SHARMA, A. *et al.* Genetic polymorphism at GSTM1 and GSTT1 gene loci and susceptibility to oral cancer. **Neoplasma**, v. 53, n. 4, p. 309–315, 2006.

SHARMA, D.; SINGH, G. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in young adults. **Indian J Cancer**, v. 53, n. 3, p. 399–401, 2016.

SHEN, M. R.; JONES, I. M.; MOHRENWEISER, H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. **Cancer Research**, v. 58, p. 604–609, 1998.

SILVA, L. B. Sistemas de informações em saúde como ferramenta para gestão do SUS. **Caderno Saúde e Desenvolvimento**, v. 7, n. 4, p. 52–62, 2015.

SILVEIRA, N. A. *et al.* Uso indevido do álcool na adolescência: pesquisa com estudantes de uma escola pública de Cruz Alta/RS. **RevInt**, v. 6, p. 472–478, 2018.

SIRIWARDENA, B. S. M. S. *et al.* Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. **Oral Oncology**, v. 42, p. 831–836, 2006.

SORENSEN, D. M. *et al.* Absence of p53 mutations in squamous carcinomas of the tongue in nonsmoking and nondrinking patients younger than 40 years. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 123, p. 503–506, 1997.

SOUDRY, E. *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. **Clin. Otolaryngol.**, v. 35, p. 307–312, 2010.

SOUZA, T. R. B.; GONÇALVES, A. J. Papilomavírus humano e a detecção do DNA viral no carcinoma espinocelular da cavidade oral. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 38, n. 1, p. 62–66, 2009.

SOUZA, W. F. *et al.* Sinalização celular em câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 30–33, 2014.

SREELEKHA, T. T. *et al.* Genetic polymorphism of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes in Indian oral cancer. **Oral Oncology**, v. 37, p. 593–598, 2001.

STANFORD-MOORE, G. *et al.* Interaction between known risk factors for head and neck cancer and socioeconomic status: the Carolina Head and Neck Cancer Study. **Cancer Causes & Control**, 2018.

STEWART, B. W.; KLEIHUES, P. **World Cancer Report**. Lyon: World Health Organization, 2003.

STINGONE, J. A. *et al.* Racial differences in the relationship between tobacco, alcohol, and squamous cell carcinoma of the head and neck. **Cancer Causes Control**, v. 24, p. 649–664, 2013.

SUN, Q.; FANG, Q.; GUO, S. A comparison of oral squamous cell carcinoma between young and old patients in a single medical center in China. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 8, p. 12418–12423, 2015.

SUZUKI, S. *et al.* Experimental and clinical studies on laser hyperthermia for gastric cancer. **J Clin Laser Med Surg.**, p. 123–125, 1992.

SZKLO, A. S.; CAVALCANTE, T. M. Descumprimento da lei que proíbe a venda de cigarros para menores de idade no Brasil: uma verdade inconveniente. **J Bras Pneumol**, v. 44, n. 5, p. 398–404, 2018.

SZYMAŃSKA, K. *et al.* Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. **Cancer Causes and Control**, v. 22, p. 1037–1046, 2011.

TACHIBANA, T. *et al.* Young adult patients with squamous cell carcinoma of the tongue strongly express p16 without human papillomavirus infection. **Acta Otolaryngol**, v. 139, n. 1, p. 80–84, 2019.

TANDLE, A. T.; SANGHVI, V.; SARANATH, D. Determination of p53 genotypes in oral cancer patients from India. **British Journal of Cancer**, v. 84, n. 6, p. 739–742, 2001.

TEIXEIRA, L. A.; JAQUES, T. A. Legislação e controle do tabaco no Brasil entre o final do século XX e início do XXI. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 57, n. 3, p. 295–304, 2011.

THOMAS, L. *et al.* Prognostic features, human papillomavirus status, and epidermal growth factor receptor expression in oral squamous cell carcinoma in young adults. **American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery**, v. 33, p. 650–656, 2012.

TOLEDO, A. L. A. *et al.* Dietary patterns and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n. 1, p. 135–142, 2010.

TOPORCOV, T. N. *et al.* Consumo de alimentos de origem animal e câncer de boca e orofaringe. **Rev Panam Salud Publica**, v. 32, n. 3, p. 185–191, 2012.

TORAL, N.; CONTI, M. A.; SLATER, B. A alimentação saudável na ótica dos adolescentes: percepções e barreiras à sua implementação e características esperadas em materiais educativos. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 11, p. 2386–2394, 2009.

TORRES-PEREIRA, C. C.; ANGELIM-DIAS, A. Abordagem do câncer da boca: uma estratégia para os níveis primário e secundário de atenção em saúde. **Cad. Saúde Pública**, v. 28, p. S30–S39, 2012.

TRAN, N. *et al.* Potential role of micro-RNAs in head and neck tumorigenesis. **Head & Neck**, p. 1099–1111, 2010.

TSAI, S. T. *et al.* The interplay between alcohol consumption, oral hygiene, ALDH2 and ADH1B in the risk of head and neck cancer. **Int. J. Cancer**, v. 135, p. 2424–2436, 2014.

TURATI, F. *et al.* Fruit and vegetables and cancer risk: A review of southern European studies. **British Journal of Nutrition**, v. 113, p. S102–S110, 2015.

VALSECCHI, M. G.; STELIAROVA-FOUCHER, E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? **Lancet Oncol**, v. 9, p. 159–167, 2008.

VARELA-LEMA, L. *et al.* Meta-analysis and pooled analysis of GSTM1 and CYP1A1 polymorphisms and oral and pharyngeal cancers: a HuGE-GSEC review. **Genet Med**, v. 10, n. 6, p. 369–384, 2008.

VARGAS, L. S. *et al.* Determinantes do consumo de tabaco por estudantes. **Rev Saúde Pública**, v. 51, n. 36, p. 1–9, 2017.

VENESS, M. J. *et al.* Anterior tongue cancer: age is not a predictor of outcome and should not alter treatment. **ANZ J. Surg.**, v. 73, p. 899–904, 2003.

VENTURI, B. R. M.; CARDOSO, A. S. Carcinoma de células escamosas da cavidade oral em pacientes jovens e sua crescente incidência: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 5, p. 679–686, 2004.

VERSCHUUR, H. P. *et al.* A Matched Control Study of Treatment Outcome in Young Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. **Laryngoscope**, v. 109, p. 249–258, 1999.

VIEIRA, Â. C.; AGUIAR, Z. DA S. T.; SOUZA, F. V. Tabagismo e sua relação com o câncer bucal: uma revisão de literatura. **Revista Bionorte**, v. 4, n. 2, p. 9–18, 2015.

VIEIRA, D. L. *et al.* Álcool e adolescentes: estudo para implementar políticas municipais. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n. 3, p. 396–403, 2007.

WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncology**, v. 45, p. 309–316, 2009.

WARNAKULASURIYA, S.; SUTHERLAND, G.; SCULLY, C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. **Oral Oncology**, v. 41, p. 244–260, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global status report on alcohol and health 2018**. Geneva: World Health Organization, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Framework Convention on Tobacco Control**. Geneva: World Health Organization, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global status report on alcohol and health**. Geneva: World Health Organization, 2011.

WÜNSCH FILHO, V. *et al.* Perspectivas da investigação sobre determinantes sociais em câncer. **Physis: Rev. Saúde Coletiva**, v. 18, n. 3, p. 427–450, 2008.

WÜNSCH FILHO, V. Consumo de bebidas alcoólicas e risco de câncer. **Revista USP**, n. 96, p. 37, 2013.

WÜNSCH FILHO, V.; MONCAU, J. E. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. **Rev Assoc Med Bras**, v. 48, n. 3, p. 250–257, 2002.

XAVIER, S. D. *et al.* Frequência de aparecimento de Papilomavírus Humano (HPV) na mucosa oral de homens com HPV anogenital confirmado por biologia molecular. **Arq. Int. Otorrinolaringol.**, v. 11, n. 1, p. 36–44, 2007.

YADAV, B. K. *et al.* Effect of polymorphisms in XRCC1, CCND1 and GSTM1 and tobacco exposure as risk modifier for oral leukoplakia. **Journal of Biological Markers**, v. 24, n. 2, p. 90–98, 2009.

YOSHIDA, A.; HUANG, I. Y.; IKAWA, M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 81, p. 258–261, 1984.

YOUNG, D. *et al.* Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). **Oral Oncology**, 2015.

ZHANG, Y. Y. *et al.* Clinicopathological characteristics and outcomes of squamous cell carcinoma of the tongue in different age groups. **Head and Neck**, p. 1–7, 2017.

ZHENG, M.; LUAN, X. Prognostic significance of CD57+ cell level and pTNM staging system in patients with laryngeal cancer. **Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi**, v. 15, n. 2, p. 73–76, 2001.

ZHUO, W. *et al.* CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and oral cancer risk: association studies via evidence-based meta-analyses. **Cancer Investigation**, v. 27, p. 86–95, 2009.