

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 11/03/2024.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Gabriela Baraldo Biagioni

**Perfil epidemiológico e fatores de risco para o surgimento de carcinoma espinocelular
oral não associado a tabaco e álcool**

Araraquara

2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Gabriela Baraldo Biagioni

Perfil epidemiológico e fatores de risco para o surgimento de carcinoma espinocelular oral não associado a tabaco e álcool

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas, na Área de Diagnóstico e Cirurgia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Maria Navarro

Araraquara

2022

B576p Biagioni, Gabriela Baraldo
Perfil epidemiológico e fatores de risco para o surgimento de carcinoma espinocelular oral não associado a tabaco e álcool / Gabriela Baraldo Biagioni. -- Araraquara, 2022
65 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Maria Navarro

1. Neoplasias bucais. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Não fumantes. 4. Alcoolismo. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Gabriela Baraldo Biagioni

Perfil epidemiológico e fatores de risco para o surgimento de carcinoma espinocelular oral não associado a tabaco e álcool

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Odontológicas

Presidente e orientadora: Prof^a. Dr^a. Cláudia Maria Navarro

2º Examinador: Prof^a. Dr^a. Mirian Aparecida Onofre

3º Examinador: Prof^a. Dr^a. Rose Mara Ortega

Araraquara, 11 de março de 2022.

DADOS CURRICULARES

Gabriela Baraldo Biagioni

NASCIMENTO: 08/04/1992 – Araraquara – São Paulo.

FILIAÇÃO: Marcelo Frederico Biagioni e Graziela Assef Baraldo Biagioni.

2014/2018: Graduação em Odontologia na Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, Araraquara, São Paulo.

2019/2022: Curso de Especialização em Estomatologia – Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, Araraquara, São Paulo.

2019/2022: Curso de Especialização em Ortodontia – Faculdade IPPEO/Gestos, Araraquara, São Paulo.

2020/2022: Curso de Pós-graduação em Ciências Odontológicas na área de concentração de Diagnóstico e Cirurgia, nível Mestrado – Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, Araraquara, São Paulo.

Dedico esta dissertação aos meus pais, Marcelo e Graziela, por toda paciência, carinho e amor que me deram ao longo desses anos de estudo e por todos os anos da minha vida. Agradeço também por sempre me apoiarem e me ajudarem a alcançar meus sonhos. Sem vocês, nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora **Profª. Drª. Cláudia Maria Navarro**, por toda ajuda durante a minha caminhada pela Graduação e, principalmente, Pós-graduação. Agradeço por todo ensinamento compartilhado para que eu pudesse me tornar uma profissional melhor.

Às professoras **Mirian Aparecida Onofre, Elaine Maria Sgavioli Massucato e Andreia Bufalino**, por também sempre me ajudarem e me ensinarem tanto durante todos os anos em que estive presente no Departamento de Diagnóstico Bucal.

Agradeço ao aluno de Pós-doutorado **Túlio Morandin Ferrisse**, que sempre estendeu a mão quando eu precisei de ajuda e que também esteve presente durante essa minha caminhada, da Graduação ao Mestrado, sempre compartilhando também o seu conhecimento. Também estendo meus agradecimentos à aluna de Doutorado **Audrey Foster Lefort Rocha** e a aluna de Mestrado, **Mariana Paravani Palaçon**, que também sempre me ajudaram quando eu precisei.

Aos meus amigos, **Ana Thaís Bagatini, Fernanda Ali Kitagawa, Gabriela Silva de Oliveira, Isabella Fernanda dos Santos e Marco Aurélio Bambozzi Comar**, agradeço por todos os ombros amigos, pontos de apoio, de desabafo e reconforto que recebi durante esse Mestrado.

Agradeço também a **Faculdade de Odontologia de Araraquara (Unesp)**, seus **professores**, por terem me acolhido durante esses 9 anos da minha vida como aluna de Odontologia, e **funcionários**, principalmente ao **Cristiano** da Pós-graduação, por sempre responder meus e-mails com a maior paciência do mundo, e a **Suleima, Isabela e Leni**, do segundo andar, por terem dado o famoso “apoio moral” no corredor dos armários, enquanto eu realizava a minha pesquisa nos prontuários.

À CAPES:

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (**CAPES**) – Código de financiamento 001.

Biagioni GB. Perfil epidemiológico e fatores de risco para o surgimento de carcinoma espinocelular oral não associado a tabaco e álcool [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

O carcinoma espinocelular oral (CEO) é um dos cânceres mais prevalentes em cabeça e pescoço no mundo, sendo mais comum em homens, embora a proporção homem/mulher tenda a diminuir. O tabaco e o álcool constituem os principais fatores de risco para o desenvolvimento do CEO, sendo pessoas acima dos 40 anos as mais acometidas. Entretanto, a incidência de CEO em pacientes com menos de 40 anos e mais de 60 anos, além de pacientes não expostos ao tabaco e o álcool, vem aumentando progressivamente. O objetivo deste estudo foi o de estabelecer um perfil epidemiológico dos pacientes com CEO não associado a tabaco e álcool. Para isso, foram usados prontuários de pacientes do Serviço de Medicina Bucal (SMB) da Faculdade de Odontologia de Araraquara (Unesp) atendidos no período de 1995 a 2019. Foram analisados 12.145 prontuários, tendo sido identificados 580 prontuários de pacientes que apresentaram neoplasias orais. Os critérios de inclusão e não inclusão foram aplicados e o grupo de estudo foi composto por 27 prontuários (pacientes com CEO não expostos a tabaco e álcool) e por 99 prontuários no grupo controle (pacientes com CEO expostos a tabaco e álcool). Destes prontuários foram coletadas informações referentes à idade, gênero, etnia, saúde sistêmica, diagnóstico histopatológico, localização anatômica, entre outras. Pacientes do gênero feminino foram as mais acometidas pelo CEO sem exposição ao tabaco e álcool, sendo a maioria de etnia branca. Nosso grupo de estudo apresentou maior prevalência para a faixa etária dos 71 ou mais e maior prevalência por pessoas casadas. Histologicamente, os carcinomas no grupo de estudo se apresentaram como bem diferenciados (40,7%). Em relação ao tamanho, prevaleceram os carcinomas com até 2 cm de diâmetro (40,7%) no grupo de estudo. A frequência de distúrbios potencialmente malignos orais (DPMOs) não se apresentou estatisticamente significativa para o surgimento de CEO no grupo de estudo. Ainda no grupo de estudo, a língua, a mucosa jugal, o rebordo alveolar e a gengiva foram as localizações anatômicas mais comuns. O grupo controle apresentou prevalência pelo gênero masculino, brancos e com maior prevalência para a faixa etária dos 51 a 60 anos. Não houve diferenças quantitativas entre os carcinomas bem diferenciado e moderadamente diferenciado e quanto ao tamanho das lesões (até 2 cm e 4 cm ou mais de diâmetro) neste grupo e carcinomas invasivos foram os mais prevalentes. Houve uma diferença entre os grupos quanto à presença de linfonodos palpáveis, sendo a cadeia submentoniana (mais prevalente no grupo controle) a responsável por essa diferença. A língua, o assoalho bucal e o rebordo alveolar foram as localizações anatômicas mais acometidas no grupo controle. Conclui-se que o CEO não associado a tabaco e álcool possui maior prevalência em mulheres, brancas, acima dos 71 anos de idade, que usam próteses removíveis e que apresentam lesões em língua, mucosa jugal, rebordo alveolar e gengiva. Apresenta-se como bem diferenciado e sem metástase linfonodal, sendo menos agressivo e com melhor prognóstico. Ainda, problemas cardiovasculares, problemas endócrinos, uso de anti-hipertensivos e uso de outros medicamentos podem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento do CEO sem associação ao tabaco e álcool.

Palavras – chave: Neoplasias bucais. Carcinoma de células escamosas. Não fumantes. Alcoolismo.

Biagioni GB. Epidemiological profile and risk factors for the development of oral squamous cell carcinoma not associated with tobacco and alcohol [Masters dissertation]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is one of the most prevalent head and neck cancers in the world, being more common in men, although the men/women ratio tends to decrease. Tobacco and alcohol are the main risk factors for the development of OSCC, with people over 40 years old being the most affected. Nevertheless, the incidence of OSCC in patients younger than 40 years old and older than 60 years old, in addition to patients not exposed to tobacco and alcohol, has been increasing progressively. The aim of this study was to establish an epidemiological profile of patients with OSCC not associated with tobacco and alcohol. For this, medical records of patients from the Oral Medicine Service (OMS) of the Faculty of Dentistry of Araraquara (Unesp) treated from 1995 to 2019 were used. A total of 12.145 medical records were analyzed and 580 medical records of patients who had oral neoplasms were identified. Inclusion and non-inclusion criteria were applied and the study group consisted of 27 medical records (patients with OSCC not exposed to tobacco and alcohol) and 99 files in the control group (patients with OSCC exposed to tobacco and alcohol). From these files, information was collected regarding age, gender, ethnicity, systemic health, histopathological diagnosis, anatomical location, among others. Female patients were the most affected by the OSCC without exposure to tobacco and alcohol, the majority being white. Our study group had a higher prevalence for the age group of 71 over and a higher prevalence for married people. Histologically, the carcinomas in the study group were well-differentiated (40,7%). Regarding size, carcinomas up to 2 cm in diameter prevailed (40,7%) in the study group. The frequency of potentially malignant oral disorders (PMODs) was not statistically significant for the emergence of OSCC in the study group. Still in the study group, the tongue, the buccal mucosa, the alveolar ridge and the gingiva were the most common anatomical locations. The control group showed a prevalence of males, whites and with a higher prevalence for the age group from 51 to 60 years old. There were no quantitative differences between well-differentiated and moderately differentiated carcinomas and in terms of lesion size (up to 2 cm and 4 cm or more in diameter) in this group, and invasive carcinomas were the most prevalent. There was a difference between the groups regarding the presence of palpable lymph nodes, with the submental chain (more prevalent in the control group) being responsible for this difference. The tongue, the floor of the mouth and the alveolar ridge were the most affected anatomical locations in the control group. It is concluded that OSCC not associated with tobacco and alcohol has a higher prevalence in white women, over 71 years old, who use removable dentures and who have lesions on the tongue, cheek mucosa, alveolar ridge and gingiva. It presents as well-differentiated and without lymph node metastasis, being less aggressive and with a better prognosis. Furthermore, cardiovascular and endocrine problems, use of antihypertensive drugs and use of other medications can be considered risk factors for the development of OSCC without association with tobacco and alcohol.

Keywords: Mouth neoplasms. Carcinoma, Squamous cell. Non-smokers. Alcoholism.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 PROPOSIÇÃO	11
3 REVISÃO DA LITERATURA	12
3.1 Carcinoma Espinocelular Oral (CEO)	12
3.2 Desordens Potencialmente Malignas Oraís	15
3.3 Fatores de Risco para o CEO	17
3.4 CEO não Associado a Tabaco e Álcool.....	19
4 MATERIAIS E MÉTODO	23
4.1 Análise dos Prontuários	23
4.2 Critérios de Inclusão e Não Inclusão	23
4.3 Coleta dos Dados	25
4.4 Análise Estatística	25
5 RESULTADOS	26
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXO A.....	56
APÊNDICE A	60

1 INTRODUÇÃO

O câncer, atualmente, é um dos principais problemas de saúde pública mundial, cuja incidência e taxas de mortalidade crescem muito rapidamente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde¹, o câncer é considerado a segunda principal causa de morte na população mundial, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) surgiram, em 2020, 309.750 novos casos de câncer em homens e 316.280 novos casos em mulheres, sendo que 11.200 (5%) dos novos casos em homens são neoplasias da cavidade oral, portanto, uma doença de grande impacto em saúde pública². Em 2019, houve 121.686 mortes de homens e 110.344 mortes de mulheres por câncer no Brasil, apresentando 4,2% dos óbitos em homens devido ao câncer oral².

O desenvolvimento socioeconômico também é um dos fatores que afetam os índices de incidência de câncer no mundo. Os países com maiores índices de desenvolvimento humano (IDH) apresentam taxas duas a três vezes maiores de incidência de câncer em relação aos países com médio ou baixo IDH³. Na América Latina, Brasil e Cuba, dois países que apresentam IDH alto, apresentam altas taxas de incidência e mortalidade causadas por câncer oral⁴. Um dos principais motivos para isso está no fato de os dois países também apresentarem altas taxas de consumo de tabaco e álcool, especialmente entre os homens. Em países latinos que apresentam IDH médio ou baixo, como Bolívia, Guatemala, Honduras e Haiti, as taxas de mortalidade são altas, principalmente porque o acesso às políticas de saúde de controle e prevenção é deficiente, levando ao diagnóstico tardio e/ou consequente prognóstico ruim⁴.

Em grande parte dos casos de carcinoma espinocelular oral (CEO), o diagnóstico é tardio, sendo mais comum na língua⁵. O tratamento das regiões acometidas pelo câncer oral é complexo, por envolver várias estruturas e funções, como fala, respiração, deglutição, paladar, olfato, entre outras. A autoestima e a autoconfiança do paciente podem ser afetadas, pois muitas vezes a estética facial e dentária são também acometidas⁶. Considerando-se todos esses fatores conclui-se o papel altamente relevante dos profissionais da saúde, principalmente dos cirurgiões-dentistas, na realização de prevenção e diagnóstico precoce, para aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Clinicamente, a apresentação das lesões do CEO consiste em úlceras na cavidade oral⁶. Lesões brancas e/ou eritematosas também podem ser indicativas da presença de

neoplasias precoces, além disso, deve-se ficar atento as Desordens Potencialmente Malignas Orais (DPMOs), que são um grupo de lesões e condições com risco de transformação maligna⁷, sendo a leucoplasia a DPMO mais prevalente na prática clínica⁸.

Tanto as DPMOs, quanto o CEO, apresentam fatores de risco em comuns, sendo que o tabaco e o álcool representam os principais fatores de risco para o surgimento do câncer de cabeça e pescoço e as pessoas mais acometidas são homens com 40 anos de idade ou mais⁹. Observa-se na prática clínica que cada vez mais pessoas jovens, que não tiveram contato com os principais fatores de risco, assim como pacientes idosos, estão desenvolvendo o CEO^{10,11}.

O CEO sem associação ao tabaco e ao álcool costuma acometer mais as mulheres, assim como costuma estar mais prevalente na cavidade oral do que em outras localizações anatômicas¹¹. Fatores como a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), deficiência no consumo de antioxidantes e vitaminas, até doenças periodontais ou infecções causadas pela má higiene oral ou por traumas, entre outros, podem estar relacionados ao surgimento dos carcinomas^{5,9-11}.

7 CONCLUSÃO

Mediante comparação entre o grupo de estudo e o grupo controle foi possível estabelecer diferenças em relação a algumas características específicas para o CEO sem associação ao tabaco e álcool. O perfil encontrado para esse tipo de carcinoma é o de mulheres, de etnia branca, com idade acima dos 71 anos, que fazem uso de próteses removíveis e apresentam lesões em língua, mucosa jugal, rebordo alveolar e gengiva. Histologicamente, esse carcinoma se apresenta como bem diferenciado, com pouca metástase linfonodal, podendo assim, concluir-se que é um CEO menos agressivo e que apresentam melhores prognósticos.

Encontrou-se também que problemas sistêmicos cardiovasculares, problemas sistêmicos endócrinos, o uso de anti-hipertensivos e o uso de outros medicamentos (suplementos vitamínicos, remédios estomacais, homeopáticas) podem ser considerados fatores de risco para o surgimento de CEO sem associação ao tabaco e álcool.

REFERÊNCIAS*

1. WHO – World Health Organization. Mortality database reported to WHO as of 31 december 2019 [homepage na internet]. Geneve: World Health Organization; c2019 [acesso em 2022 jan 12]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZjYzN2Q0YjgtYTlhYi00NjQwLTliMWMtZWw0ZGI4OWQwN2YzIiwidCI6ImNkNmU2NTQ5LWMwZGYtNDc4Ny04OWVjLTVmYTk0OGI2YTlzZCIsImMiOjh9.>
2. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Estatísticas de câncer [homepage na internet]. Brasil: Instituto Nacional do Câncer [acesso em 2022 jan 12]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-49.
4. Herrera-Serna BY, Lara-Carrillo E, Toral-Rizo VH, Amaral RC, Aguilera-Eguía RA. Relationship between the human development index and its components with oral cancer in Latin America. *J Epidemiol Glob Health.* 2019; 9(4): 223-32.
5. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, Kintarak S, Subarnbhesaj A, Darling M et al. Oral cancer: a multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018; 23(1): e23-e29.
6. Wong T, Wiesenfeld D. Oral cancer. *Aust Dent J.* 2018; 63 Suppl 1: S91-S99.
7. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36(10): 575-80.
8. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: a comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020; 102: 104550.
9. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral cancer and precancer: a narrative review on the relevance of early diagnosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(24): 9160.
10. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 309-16.
11. Koo K, Barrowman R, McCullough M, Iseli T, Wiesenfeld D. Non-smoking non-drinking elderly females: a clinically distinct subgroup of oral squamous cell carcinoma patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 42(8): 929-33.
12. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1462-75.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

13. WHO – World Health Organization. Global health estimates 2020: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2019 [homepage na internet]. Geneve: World Health Organization; 2021 [acesso em 2022 jan 12]. Disponível em: https://gco.iarc.fr/tomorrow/em/dataviz/tables?types=0&sexes=0&mode=population&group_populations=0&multiple_populations=1&multiple_cancers=1&cancers=1&populations=903_904_905_908_909_935&apc=cat_ca20v1.5_ca23v-1.5&group_cancers=1&key=total&show_bar_mode_prop=0.
14. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Neoplasia maligna da cavidade oral [homepage na internet]. Brasil: Instituto Nacional do Câncer; 2021 [acesso em 2022 jan 12]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-ajustadas/neoplasia-maligna-da-cavidade-oral>.
15. Perea LME, Antunes JLF, Peres MA. Mortality from oral and oropharyngeal cancer: age-period-cohort effect, Brazil, 1983-2017. *Rev Saude Publica*. 2021; 55: 72.
16. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Dados e números da prevalência do tabagismo. [homepage na internet]. Brasil: Instituto Nacional do Câncer; 2021. [acesso em 2022 jan 11]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo#:~:text=Segundo%20dados%20do%20Vigitel%202020,7%2C6%20%25%20entre%20mulheres>.
17. Siriwardena BS, Tilakaratne A, Amaratunga EA, Tilakaratne WN. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. *Oral Oncol* 2006; 42(8): 831-36.
18. Arduino PG, Carrozzo M, Chiecchio A, Broccoletti R, Tirone F, Borra E et al. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66(8): 1570-9.
19. Du M, Nair R, Jamieson L, Liu Z, Bi P. Incidence trends of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers: global burden of disease 1990-2017. *J Dent Res*. 2020; 99(2): 143-51.
20. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Tabagismo e saúde da mulher. [homepage na internet]. Brasil: Instituto Nacional do Câncer; 2021 [acesso em 2022 jan 16]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tabagismo/saude-da-mulher>.
21. Rivera C, Venegas B. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncol Lett*. 2014; 8(1): 7-11.
22. American Cancer Society. Oral cavity and oropharyngeal cancer stages. [homepage na internet]. American Cancer Society; 2021 [acesso em 2022 jan 11]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>.
23. UICC – Union for International Cancer Control. How to use TNM. [homepage na internet]. UICC: Union for International Cancer Control; 2021 [acesso em 2022 jan 11]. Disponível em: https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How_to_use_TNM.pdf.
24. Mupparapu M, Shanti RM. Evaluation and staging of oral cancer. *Dent Clin North Am*. 2018; 62(1): 47-58.

25. Edge, SB, Compton, CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(6): 1471–4.
26. INCA – Instituto Nacional do Câncer. ABC do Câncer – abordagens básicas para o controle do câncer [suporte em meio eletrônico] 6ª edição, 2020. [acesso em 2022 jan 11]. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>.
27. Ganesh D, Sreenivasan P, Öhman J, Wallström M, Braz-Silva PH, Giglio D et al. Potentially malignant oral disorders and cancer transformation. *Anticancer Res*. 2018; 38(6): 3223-29.
28. Ojeda D, Huber MA, Kerr AR. Oral potentially malignant disorders and oral cavity cancer. *Dermatol Clin*. 2020; 38(4): 507-21.
29. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR et al. Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2021; 27(8): 1862-80.
30. Navarro CM, Massucato EMS, Onofre MA, Sposto MR. Campanha de prevenção do câncer bucal em Araraquara: uma iniciativa de extensão consolidada em 11 anos de experiência. *Rev Cienc Extensão*. 2004; 1(2): 163-70.
31. Wetzel SL, Wollenberg J. Oral potentially malignant disorders. *Dent Clin North Am*. 2020; 64(1): 25-37.
32. Woo SB. Oral epithelial dysplasia and premalignancy. *Head Neck Pathol*. 2019; 13(3): 423-39.
33. Holmstrup P. Oral erythroplakia-what is it? *Oral Dis*. 2018; 24(1-2): 138-43.
34. Lingen MW, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, Cohen E, D'Souza G, Gurenlian J et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: a report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc*. 2017; 148(10): 712-27.e10.
35. Rivera C, Droguett D, Arenas-Márquez MJ. Oral mucosal lesions in a Chilean elderly population: a retrospective study with a systematic review from thirteen countries. *J Clin Exp Dent*. 2017; 9(2): e276-e283.
36. van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 19(4): e386-e390.
37. Muñoz AA, Haddad RI, Woo SB, Bhattacharyya N. Behavior of oral squamous cell carcinoma in subjects with prior lichen planus, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007; 136(3): 401-4.
38. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncology*. 2017; 68: 92–102.

39. Rotaru D, Chisnoiu R, Picos AM, Picos A, Chisnoiu A. Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions (Review). *Exp Ther Med*. 2020; 20(6): 198.
40. Alvarenga LM, Ruiz MT, Pavarino-Bertelli EC, Ruback MJ, Maniglia JV, Goloni-Bertollo M. Epidemiologic evaluation of head and neck patients in a university of northwestern São Paulo state. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008; 74(1): 68-73.
41. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma – an update. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(5): 401-21.
42. Chang CP, Chang SC, Chuang SC, Berthiller J, Ferro G, Matsuo K et al. Age at start of using tobacco on the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE). *Cancer Epidemiol*. 2019; 63: 101615.
43. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(9): 11884-94.
44. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wünsch-Filho V, Winn DM et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(1): 182-96.
45. Ramôa CP, Eissenberg T, Sahingur SE. Increasing popularity of waterpipe tobacco smoking and electronic cigarette use: implications for oral healthcare. *J Periodontal Res*. 2017; 52(5): 813-23.
46. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Estudo do INCA alerta sobre risco de cigarros eletrônicos [homepage na internet]. Brasil: Instituto Nacional do Câncer; 2021 [acesso em 2022 jan 13]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/imprensa/estudo-do-inca-alerta-sobre-risco-de-cigarros-eletronicos>.
47. Bertoni N, Szklo A, Boni R, Coutinho C, Vasconcellos M, Silva PN et al. Electronic cigarettes and narghile users in Brazil: do they differ from cigarettes smokers? *Addict Behav*. 2019; 98: 106007.
48. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispositivos eletrônicos para fumar: proibidos no Brasil desde 2009 [homepage na internet]. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019 [acesso em 2022 jan 14]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/dispositivos-eletronicos-para-fumar-proibidos-no-brasil-desde-2009>.
49. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol*. 2008; 9(7): 667-75.
50. Rastam S, Li FM, Fouad FM, Al Kamal HM, Akil N, Al Moustafa AE. Water pipe smoking and human oral cancers. *Med Hypotheses*. 2010; 74(3): 457–9.
51. Al Ali R, Rastam S, Ibrahim I, Bazzi A, Fayad S, Shihadeh AL et al. A comparative study of systemic carcinogen exposure in waterpipe smokers, cigarette smokers and non-smokers. *Tob Control*. 2015; 24(2): 125-7.
52. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018; 30(4): 381-95.

53. Merletti F, Boffetta P, Ciccone G, Mashberg A, Terracini B. Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy. *Cancer Res.* 1989; 49(17): 4919-24.
54. Wey PD, Lotz MJ, Tiedman LJ. Oral cancer in women nonusers of tobacco and alcohol. *Cancer.* 1987; 60(7): 1644-50.
55. Derk CT, Rasheed M, Spiegel JR, Jimenez SA. Increased incidence of carcinoma of the tongue in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005; 32(4): 637-41.
56. Siebers TJ, Merckx MA, Slootweg PJ, Melchers WJG, van Cleef P, Wilde PCM. No high-risk HPV detected in SCC of the oral tongue in the absolute absence of tobacco and alcohol – a case study of seven patients. *Oral Maxillofac Surg* 2008; 12 (4): 185-8.
57. Güneri P, Epstein JB. Late stage diagnosis of oral cancer: components and possible solutions. *Oral Oncol.* 2014; 50(12): 1131-6.
58. Paré A, Joly A. Oral cancer: Risk factors and management. *Presse Med.* 2017; 46(3): 320-30.
59. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Câncer de boca [homepage na internet]. Brasil: Instituto Nacional do Câncer; 2021 [acesso em 2022 jan 13]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca>.
60. Behnoud F, Torabian S, Zargaran M. Relationship between oral poor hygiene and broken teeth with oral tongue squamous cell carcinoma. *Acta Med Iran.* 2011; 49(3): 159-62.
61. Hsiao JR, Chang CC, Lee WT, Huang CC, Ou CY, Tsai ST et al. The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 2018; 39(6): 778-87.
62. Scheidt JHG, Yurgel LS, Romanini J, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral squamous cell carcinoma from users and nonusers of tobacco and alcohol: clinicopathologic features and immunoreactivity of VEGF, caspase-3, and p53. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013; 21(2): 148-53.
63. Bachar G, Hod R, Goldstein DP, Irish JC, Gullane PJ, Brown D et al. Outcome of oral tongue squamous cell carcinoma in patients with and without known risk factors. *Oral Oncol.* 2011; 47(1): 45-50.
64. Suba Z. Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res.* 2007; 13(3): 195-202.
65. Ramos-Garcia P, Roca-Rodriguez MDM, Aguilar-Diosdado M, Gonzalez-Moles MA. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021; 27(3): 404-21.
66. Hussein AA, Helder MN, Visscher JG, Leemans CR, Braakhuis BJ, de Vet HCW et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 115-27.

67. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The “new” head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 151(3): 375-80.
68. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1): 92.
69. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence.* 2015; 6(3): 244-48.
70. Isayeva T, Li Y, Maswahu D, Brandwein-Gensler M. Human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. *Head Neck Pathol.* 2012; 6 Suppl 1(Suppl 1): S104-20.
71. Moura LL, Codeço CT, Luz PM. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: spatial and age cohort heterogeneity. *Rev Bras Epidemiol.* 2020; 24: e210001.
72. Ferguson BL, Barber S, Asher IH, Wood CR. Role of oral microbial infections in oral cancer. *Dent Clin North Am.* 2017; 61(2): 425-34.
73. Budtz-Jørgensen E. Oral mucosal lesions associated with the wearing of removable dentures. *J Oral Pathol.* 1981; 10(2): 65-80.
74. Gilligan GM, Panico RL, Tada CD, Piemonte ED, Brunotto MN. Clinical and immunohistochemical epithelial profile of non-healing chronic traumatic ulcers. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25(5): e706-e713.
75. Madhura MG, Rao RS, Patil S, Fageeh HN, Alhazmi A, Awan KH. Advanced diagnostic aids for oral cancer. *Dis Mon.* 2020; 66(12): 101034.
76. Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. Oral cancer among patients under the age of 35 years. *J Postgrad Med.* 2001; 47(3): 171–6.
77. Dahlstrom KR, Little JA, Zafereo ME, Lung M, Wei Q, Sturgis EM. Squamous cell carcinoma of the head and neck in never smoker-never drinkers: a descriptive epidemiologic study. *Head Neck.* 2008; 30(1): 75-84.
78. Kruse AL, Bredell M, Grätz KW. Oral squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients. *Head Neck Oncol.* 2010; 2: 24.
79. Scheidt JHG, Yurgel LS, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Salum FG. Characteristics of oral squamous cell carcinoma in users or non-users of tobacco and alcohol. *Rev. Odontol Ciênc.* 2012; 27(1): 69-73
80. Antunes J, Toporcov TN, Biazevic MG, Boing AF, Bastos JL. Gender and racial inequalities in trends of oral cancer mortality in Sao Paulo, Brazil. *Rev Saude Publ.* 2013; 47(3): 470-8.
81. Valdez JA, Brennan MT. Impact of oral cancer on quality of life. *Dent Clin North Am.* 2018; 62(1): 143-54.

82. Wang YH, Li JQ, Shi JF, Que JY, Liu JJ, Lappin JM et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(7): 1487-99.
83. Schaefer EW, Wilson MZ, Goldenberg D, Mackley H, Koch W, Hollenbeak CS. Effect of marriage on outcomes for elderly patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2015; 37(5): 735-42.
84. Zanini M, Wulkan C, Paschoal FM, Maciel MHM, Filho CDSM. Carcinoma verrucoso: uma variante clínico-histopatológica do carcinoma espinocelular. *An Bras Dermatol*. 2004; 79(5): 619-21.
85. Arun I, Maity N, Hameed S, Jain PV, Manikantan K, Sharan R et al. Lymph node characteristics and their prognostic significance in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021; 43(2): 520-33.
86. Tseng CH. Oral cancer in Taiwan: is diabetes a risk factor? *Clin Oral Investig*. 2013; 17(5): 1357-64.
87. Mekala MR, Bangi BB, Jayalatha N, Lebaka RR, Nadendla LK, Ginjaipally U. Association of diabetes with oral cancer- an enigmatic correlation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020; 21(3): 809-14.
88. Júnior EGJ, Sousa FRN, Gaetti-Jardim EC, Castro EVFL, Ciesielski FIN, Buso-Ramos MM et al. Effects of radiotherapy on the oral conditions of oncologic patients. *Rev. Pós-grad*. 2011; 18(2): 96-101.