



Esta obra está bajo  
una Licencia Creative Commons  
Atribución 4.0 Internacional.

# Analise crítica dos fatores de risco para o carcinoma oral de células escamosas

Critical analysis of risk factors for oral squamous cell carcinoma Análisis crítico de los factores de riesgo del carcinoma oral de células escamosas

François Isnaldo Dias Caldeira <sup>1,a</sup>, Jovânia Alves Oliveira <sup>2,b</sup>, Victor Alves Nascimento <sup>2,c</sup>, Marcela Fillié Haddad <sup>2,d</sup>.

## RESUMO

O objetivo deste trabalho foi identificar a produção científica a respeito dos fatores de riscos para o desenvolvimento do carcinoma oral de células escamosas em um período de dez anos. Foram realizadas buscas virtuais nos bancos MEDLINE, LILACS, BBO, Scielo e Cochrane library. Os fatores de risco associados a essas neoplasias malignas foram: cigarro/tabaco, álcool, raça, localização geográfica, nível educacional, estado da dentição, nível de higiene e práticas sexuais. Considerando o levantamento realizado, pôde-se notar que as neoplasias orais malignas afetam predominantemente indivíduos do sexo masculino, mas nos últimos anos tem-se notado um aumento da ocorrência de casos em mulheres assim como, os fatores de risco associados a esta doença foram predominantemente as práticas etilistas e o uso do tabaco.

PALAVRAS-CHAVE: Fatores risco, carcinoma, revisão.

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue identificar la producción científica sobre los factores de riesgo para el desarrollo del carcinoma oral de células escamosas en un período de diez años. Se realizaron búsquedas virtuales en las bases de datos MEDLINE, LILACS, BBO, Scielo y la biblioteca Cochrane. Los factores de riesgo asociados a estas neoplasias malignas fueron: el cigarrillo/tabaco, el alcohol, la raza, la ubicación geográfica, el nivel educativo, el estado dental, el nivel de higiene y las prácticas sexuales. Teniendo en cuenta la encuesta realizada, se pudo constatar que las neoplasias malignas orales afectan predominantemente a individuos de sexo masculino, pero en los últimos años se ha notado un aumento en la aparición de casos en mujeres así como, los factores de riesgo asociados a esta enfermedad fueron predominantemente el consumo de alcohol y tabaco.

PALABRAS CLAVE: Factores de riesgo, carcinoma, revisión.

<sup>1</sup> Departamento de Morfologia, Genética, Ortodontia e Odontopediatria, Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP- Universidade Estadual Paulista (FOAr/UNESP). São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Alfenas UNIFAL-MG. Minas Gerais, Brasil.

<sup>a</sup> Mestrando em Periodontia. ORCID ID: 0000-0002-4688-2059

<sup>b</sup> Cirurgião-dentista ORCID ID: 0000-0001-5415-1582

<sup>c</sup> Cirurgião-dentista ORCID ID: 0000-0002-8190-2297

<sup>d</sup> Docente; Doutora. ORCID ID: 0000-0003-3455-6624

## ABSTRACT

The objective of this study was to identify the scientific production about the risk factors for the development of oral squamous cell carcinoma in a ten-year period. Virtual searches were performed in MEDLINE, LILACS, BBO, Scielo and Cochrane library databases. The risk factors associated with these malignant neoplasms were: smoking/smoking, alcohol, race, geographic location, educational level, dental status, hygiene level and sexual practices. Considering the survey carried out, it could be noted that oral malignant neoplasms predominantly affect males, but in recent years an increase in the occurrence of cases in women has been noted, as well as, the risk factors associated with this disease were predominantly alcohol and tobacco use.

KEYWORDS: Risk factors, carcinoma, review.

## INTRODUÇÃO

A mutação do DNA do indivíduo, produto de um dano no gene que foi adquirido de forma espontânea ou pela agressão do ambiente (causa exógena), pode ter como resultado o desenvolvimento de neoplasias, que podem ser benignas ou malignas. As neoplasias malignas recebem especial atenção porque, por vezes, seu tratamento leva a mutilações com efeitos devastadores sobre a qualidade de vida de seu portador (1, 2).

Neste contexto, o câncer bucal é o sexto tipo mais comum no mundo, sendo mais frequente em homens, entre a quinta e sétima década de vida. No entanto, nota-se na literatura mais recente o aumento do aparecimento de casos em mulheres jovens (3, 4). Nos EUA a estimativa de incidência é um pouco maior que 32 mil novos casos e aproximadamente 6600 mortes pela doença por ano (5). No Brasil, segundo a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer na cavidade oral é o quinto mais frequente em homens, sem dados estatísticos em mulheres (6).

As neoplasias orais malignas podem acometer língua, assoalho bucal, lábios, gengivas, palato e mucosas da cavidade oral. Mais de 90% dessas neoplasias orais são classificadas como Carcinoma Espinocelular (CEC) (7), porém, não se pode ignorar os demais tipos de neoplasias malignas que afetam mucosa jugal, palato, lábios e a região de orofaringe. Dessa forma, segundo o estudo de Frola et al., (8), as principais mudanças associadas ao câncer bucal são caracterizadas por um aspecto ulcerativo, endurecido e que perduram por mais de 15 dias, além de identificação de eritroplasia e leucoplasia (8, 9).

Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento dos cânceres orais são representados por uso de tabaco e álcool, o aumento da idade e prevalência no sexo masculino. Outros fatores também podem ser relacionados, como grau de escolaridade, localização geográfica, associação com outras doenças, e etnia (3-5, 10, 11, 12).

Diante do exposto, considerando os efeitos do etilismo; tabagismo; idade; sexo e as condições sociodemográficas, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa e uma análise crítica a respeito dos fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma oral de células escamosas em seres humanos em um período de dez anos.

## METODOLOGIA

Esta revisão integrativa, seguiu o rigor metodológico descrito por Melnyk e Fineout-Overholt, que dão suporte para novas investigações, resoluções clínicas assim como, o melhoramento da prática pelos profissionais da saúde. Para isso, os estudos foram avaliados conforme: 1) seleção do tema e hipótese; 2) critérios de exclusão/inclusão dos artigos; 3) dados a serem extraídos nas presentes investigações; 4) avaliação dos estudos; 5) análise dos resultados e suas interpretações e 6) síntese do conhecimento (13).

### *Pergunta norteadora*

Para alcançar os objetivos deste trabalho utilizou-se a seguinte pergunta norteadora: “Quais são os fatores de risco associados ao desenvolvimento do carcinoma oral de células escamosas nas pessoas?”.

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

A proposta segue o princípio PICO, onde P se refere a Pessoas com câncer de boca; I a Fatores de risco e Co corresponde ao Desenvolvimento do carcinoma oral de células escamosas.

Busca estratégica

Foram realizadas buscas estratégicas nos bancos de dados do MEDLINE, LILACS, BBO, Scielo e Cochrane library até Abril de 2021. As buscas foram realizadas de estudos publicados nos últimos dez anos. Os artigos foram identificados por meio dos descritores em língua inglesa e utilizando os operadores Booleanos “and” e “or” entre os descritores: (“Oral” [DeCS and MeSH Terms] or “Oral cavity” [DeCS and MeSH Terms] or “Mouth”

[DeCS and MeSH Terms]) and (“Cancer incidence” [DeCS and MeSH Terms] or “Cancer risk” [DeCS and MeSH Terms]) and (Diagnosis [DeCS and MeSH Terms]) and (“Mouth Neoplasms” [DeCS and MeSH Terms] or “Head and Neck Neoplasms” [DeCS and MeSH Terms]) and (“Risk factors” [DeCS and MeSH Terms] or “Causality” [DeCS and MeSH Terms] or “Associated factors” [DeCS and MeSH Terms]).

Coleta dos dados

As buscas bibliográficas foram exportadas para o Software EndNote Program™ X7 version (Thomson Reuters, New York, NY, USA) e posteriormente as duplicatas foram removidas. Foram excluídos artigos que realizaram análise in-vitro, pesquisas que não

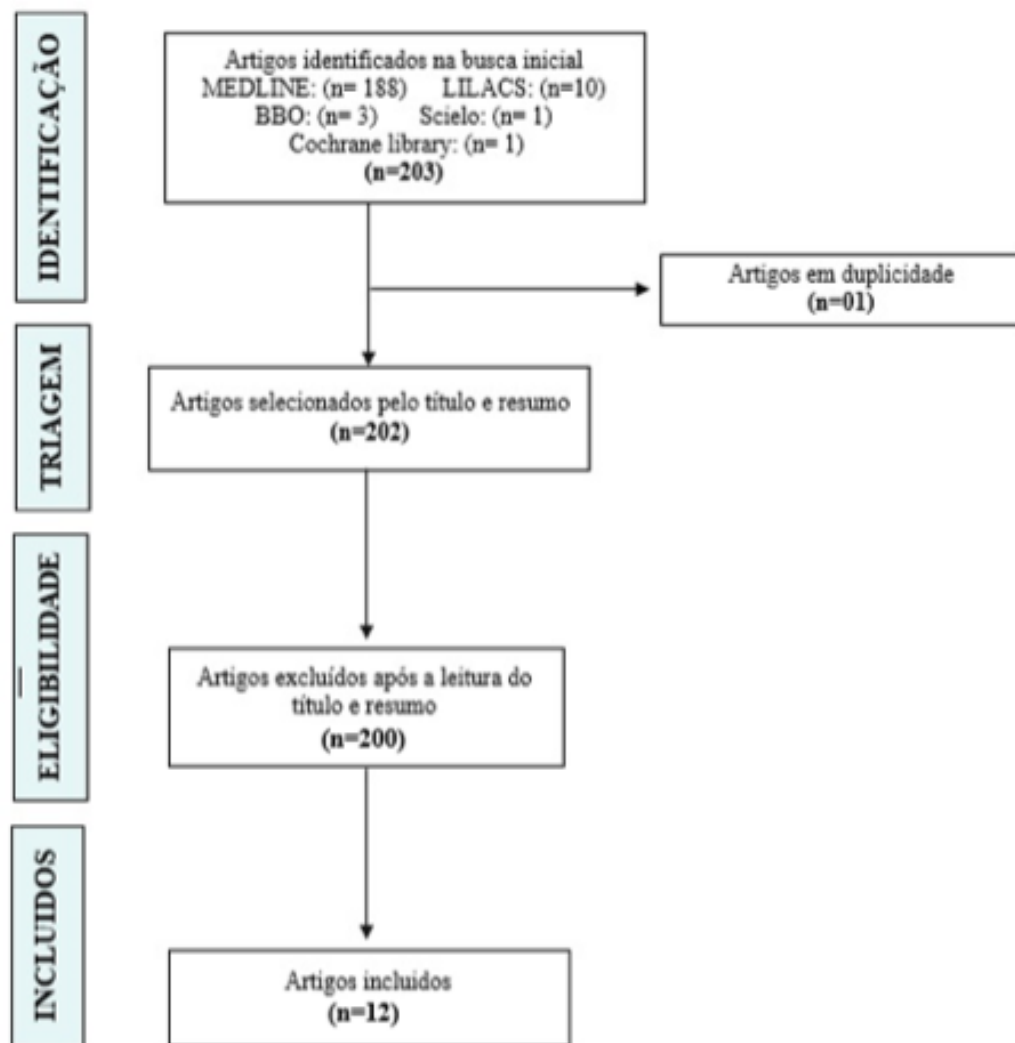


Figura 1. Fluxograma e processo de amostragem passo a passo.

abordaram os fatores de risco para o câncer bucal como temática principal, investigações/avaliações moleculares, terapias para o câncer, comunicações breves, revisões, pôsters e resumos. Foram incluídos trabalhos realizados com seres humanos; artigos na língua inglesa e pesquisas que avaliaram fatores de risco para o desenvolvimento do câncer bucal.

Para isso, a seleção dos artigos foi ordenada em quatro etapas metodológicas importantes para esta revisão integrativa:

1. Leitura dos títulos e resumos encontrados com exclusão daqueles que não contemplavam o tema do estudo.
2. Leitura integral, crítica e sistematizada dos artigos selecionados.
3. Seleção e extração dos dados por dois pesquisadores independentes e calibrados (J.A.O. e V.A.N.), em caso de dados e informações conflituosas, foi solicitado um terceiro avaliador (M.F.H.) para realizar a inclusão/exclusão do trabalho.
4. Os dados foram organizados e categorizados conforme os níveis de evidências por meio da ferramenta desenvolvida por Melnyk e Fineout-Overholt (2011) (13):  
Nível I: Metanálise de múltiplos estudos controlados;  
Nível II: Estudo individual com delineamento experimental;  
Nível III: Estudo com delineamento quase experimental;  
Nível IV: Estudos experimentais estudo com delineamento não-experimental como pesquisa descritiva correlacional e qualitativa ou estudos de caso;  
Nível V: Relatório de casos ou dado obtido de forma sistemática, de qualidade verificável ou dados de avaliação de programas;  
Nível VI: Estudos qualitativos;  
Nível VII: Opinião de autoridades respeitáveis baseada na competência clínica ou opinião de comitês de especialistas, incluindo interpretações de informações não baseadas em pesquisas.

Foram obtidos inicialmente 203 artigos e, após a remoção de todas as duplicatas, foram obtidos 202 *hits* originais. Após o estabelecimento dos critérios de inclusão/exclusão dos trabalhos foram obtidos 12 artigos que investigaram os fatores de risco do carcinoma oral de células escamosas (figura 1).

As informações obtidas foram performadas pelo software estatístico SPSS for Windows (Version 17.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) por meio das frequências absolutas (n) e relativas (%).

## RESULTADOS

A tabela 1 apresenta as características dos estudos incluídos na revisão integrativa em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma oral de células escamosas em seres humanos. Verifica-se que, os estudos incluídos se encontravam no nível de evidência 4.

Em relação as pesquisas que investigaram os fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia, 50% (n=6) foram desenvolvidos nas Américas (Brasil, Canada e Estados Unidos) e 42% (n=5) no continente Europeu (Espanha, Islândia e Polônia). Observa-se que, de uma amostra total de 8.603 participantes, 51% (n=4337) eram do sexo masculino e 49% (n= 4191) do sexo feminino.

A tabela 1 representa os fatores de risco relatados nesta revisão. Dez estudos relataram o uso do cigarro/tabaco para o desenvolvimento do câncer bucal. Nove artigos reportaram o uso de álcool. Dois estudos relataram a raça e a localização geográfica e um trabalho identificou o nível educacional, estado da dentição, nível de higiene e práticas sexuais como fatores de risco associados ao desenvolvimento desta neoplasia.

## DISCUSSÃO

Esta revisão englobou estudos de diversos países. Deve-se observar que a incidência do câncer bucal é vista em países industrializados, onde há um aumento do consumo de álcool e tabaco, que são os principais fatores de risco (3).

A maior prevalência do câncer bucal é vista em homens, com idade acima dos 50 anos, e isso se deve a fatores como a falta da busca pela informação e também pelo maior consumo de álcool e tabaco por esse grupo populacional (3,4,10,11).

Nos últimos anos tem-se notado um aumento da ocorrência em mulheres e /ou jovens, porém os motivos ainda não são claros e a falta de associação

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

Tabela 1. Estudos incluídos na revisão integrativa da literatura

Autor e Ano	Amostra por sexo e Local do estudo	Nome do artigo	Objetivo do estudo	Nível de evidência
Aires et al., 2018	Mas:210 Fem: 64 Brasil	Risk Factors for Distant Metastasis in Patients with Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Undergoing Surgical Treatment.	Investigar os fatores clínicos e patológicos relacionados à metástases a distância em pacientes com carcinoma em cavidade bucal submetidos cirurgia.	4
Cariati et al., 2017	Mas:67 Fem:33 Espanha	Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: A retrospective study in Granada University Hospital.	Analisar as características e os resultados clínicos de carcinoma em pacientes < 45 anos de idade.	4
Capote-Moreno et al., 2020	Mas: 459 Fem: 207 Espanha	Oral squamous cell carcinoma: epidemiological study and risk factor assessment based on a 39-year series	Analisar os resultados gerais de uma coorte bem definida em pacientes com carcinoma, no registrado do banco de dados do Departamento de Cirurgia Maxilofacial da Universidade Hospital "La Princesa", Madrid, Espanha, ao longo de um período de 39 anos. Os objetivos secundários eram determinar mudanças em taxas de mortalidade, taxas de recorrência de tumores, e os fatores de risco nesta população de pacientes ao longo do tempo, e para explorar a associação de fatores de risco com tumor	4
Choby et al., 2014	Mas:198 Fem:139 Estados Unidos	Factors Contributing to Recurrence of Oral Cavity and Laryngeal Tumors and Estimation of Tumor Age.	Identificar fatores que possam contribuir para a recidiva tumoral (cavidade bucal ou laringe) por carcinoma tratados apenas com cirurgia. Identificar o tempo do tumor e os dados de recidiva, aplicando a lei de Collins, para identificar fatores que possam afetar o tempo de recorrência.	4
Erick-son et al.,2015	Mas: - Fem: - Canada	Survival outcomes of First Nations patients with oral cavity squamous cell carcinoma (Poliquin 2014).	Determinar à existência diferenças na epidemiologia carcinoma e analisar os resultados de sobrevivência entre pacientes de países de primeiro mundo ou não.	4
Flores-Ruiz et al., 2018	Mas:31 Fem:14 Espanha	Evolution of oral neoplasm in an Andalusian population (Spain).	Analisar os fatores para neoplasia bucal ou lesão pré-cancerosa em uma população da Espanha em Unidade Hospitalar de Reabilitação Oncológica durante um período de 20 anos.	4
Kekatpure et al., 2014	Mas: 24 Fem: 7 Estados Unidos	Factors predicting outcome after salvage treatment for stage IV oral squamous cell carcinoma: Evidence of the potential importance of the cyclooxygenase-2-prostaglandin E2 pathway	Determinar os fatores clínicos e patológicos previamente após os resultados de tratamento para a fase IV do carcinoma bucal. Além disso, a importância do prognóstico da ciclooxigenase-2 (COX-2)/microsomal prostaglandina-E synthase-1 (mPGES-1).	4
Macek, Yellowitz, 2008	Mas: 3.229 Fem: 3.631 Estados Unidos	Oral cancer examinations among smokers and moderate-heavy drinkers, United States, 2008	Analisar dados nacionais para investigar se adultos com que apresentam fatores de risco e que receberam diagnóstico de câncer bucal apresentam uma taxa consistente de risco.	4
Narayanan et al., 2020	Mas:22 Fem:33 Islandia	Oral Cavity Cancer Outcomes in Remote, Betel Nut-Endemic Pacific Islands	Caracterizar os resultados do carcinoma em cavidade bucal e os fatores de prognósticos associados na comunidade da Estados Unidos da Mariana do Norte	4
Ng Hui et al., 2016	Mas: - Fem: - Vários Países	Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study.	Avaliar a evolução da epidemiologia do câncer bucal com base em relatórios recentes indicando uma incidência crescente em mulheres jovens	4
Nowosielska-Grygiel et al., 2017	Mas: 67 Fem: 39 Polônia	Analysis of risk factors for oral cavity and oropharynx cancer in the authors' own material.	Analisar os fatores de risco do câncer bucal e de orofaringe em populações examinadas na semana de Conscientização sobre o Câncer de Cabeça e Pescoço em 2016, Lodz.	4
Yesensky et al., 2018	Mas: 30 Fem: 24 Estados Unidos	Role of dental hardware in oral cavity squamous cell carcinoma in the low-risk nonsmoker nondrinker population	Avaliar o câncer bucal em não-fumantes e indivíduos que não-bebem e a exposição de quem utilizam aparelhos.	4

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

Tabela 2. Fatores de prognóstico do paciente.

Nome e ano	País/ Continente	Sexo		Idade	Fatores de riscos relatados
		Masc.	Femin.		
Aires, 2017	Brasil/ América	210 (76.6%)	64 (23.4%)	Pessoas com ≤60 anos 156 (56.9%) e pessoas com >60 anos 118 (43.1%)	Álcool e fumar
Cariati, 2017	Espanha/ Europa	67 (67.0%)	33 (33.0%)	Pessoas com ≤ 45 anos 33 (33%) e pessoas com > 45 anos 67 (67%)	Álcool e fumar
Capote- Moreno, 2020	Espanha/ Europa	459 (68.9%)	207 (31.1%)	Idade média dos pacientes eram 60.63 (SD 13.29) anos	Localização geográfica
Choby, 2014	Estados Unidos/ América	198 (58.8%)	139 (41.2%)	Pessoas com média de 62 (35–93) anos e pessoas com 62 (21–92) anos	Cor, álcool e fumar
Erick-son, 2015	Canada/ América	327 (56.1%)	256 (43.9%)	Pessoas com média 61.7 anos	Álcool e fumar
Flores-Ruiz, 2018	Espanha/ Europa	31 (69.0%)	14 (31.0%)	Pessoas acima de 50 anos (73.3%) e pessoas abaixo de 50 anos (26.7%)	Álcool e fumar
Kekatpure, 2014	Estados Unidos/ América	39 (32.0%)	82 (68.0%)	Idade média dos participantes foram 47 (25-70)	Álcool e fumar
Macek, Yellowitz, 2008	Estados Unidos/ América	3229 (47.0%)	3631 (53.0%)	Pessoas entre 40-64 anos e maiores de 65 anos	Álcool, fumar, raça, nível educacional, nível econômico, localização geográfica, estado da dentição
Hui Ng, 2016	Estudo em vários países	NI	NI	NI	Sexo
Nowosielska- Grygiel, 2017	Polônia/ Europa	67 (63.0%)	39 (37.0%)	Idade média era entre 29-77 (56.1) anos para as mulheres e 23-84 (55.8) anos para os homens	Álcool, fumar, nível de higiene bucal, sexo oral,
Narayanan, 2020	Islândia/ Europa	22 (40%)	33 (60%)	Indivíduos entre 20 e mais de 60 anos	Raça e fumar
Yesensky, 2018	Estados Unidos/ América	30 (56%)	24 (44%)	Indivíduos com idades entre 18 e mais de 66 anos	Álcool e fumar.

entre os fatores de risco mais comuns para o câncer oral em pacientes jovens e o aumento da prevalência em mulheres, sugerem a necessidade da investigação de outros fatores envolvidos com o aparecimento do câncer neste público (3, 4, 15).

Os fatores socioeconômicos possuem uma grande influência sobre a saúde do paciente, condicionando a sua procura e acesso à informação e contribuindo como um fator de risco para a o desenvolvimento do câncer bucal, como visto nos estudos desta revisão (10, 12, 15, 16). Dessa forma, verificou que um dos fatores que ocasionou uma sobrevivência diminuída

nos pacientes que possuíam câncer oral foi através da dificuldade de acesso aos cuidados de saúde, sendo responsáveis pelo atraso do diagnóstico e dificuldade de acompanhamento. Portanto, em associação com os trabalhos desta revisão integrativa, verifica-se a influência socioeconômica e cultural como adjuvantes no aparecimento do câncer de boca.

A percepção e atitudes de pacientes e profissionais acerca do câncer bucal é um fator em grande discussão, pois eles podem ditar o diagnóstico, a evolução e o tratamento (de acordo com o estágio), sendo grandes auxiliares na prevenção e prognóstico do



## ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

câncer. Sendo assim, estudos avaliando a obtenção de conhecimento e informações sobre o câncer de boca e os seus fatores de risco, quando analisados entre pacientes e profissionais, são vistos na literatura (8,15-20).

De forma geral, nota-se uma falta de conhecimento dos fatores de risco e sinais do câncer bucal, principalmente sobre o uso do tabaco, demonstrando que necessita-se de intervenções para a diminuição da incidência e maior conscientização da população (13). Por outro lado, é visto que estudantes de odontologia possuem grandes atitudes para a passagem de informações para os pacientes sobre os fatores de risco do câncer, apesar de existir grande deficiência de identificação desses fatores e dos aspectos clínicos, indicando a necessidade de uma maior capacitação nesse assunto (8,15,16).

Resultados satisfatórios sobre o aumento de conhecimento implementados para os pacientes por meio de uma interação educacional são vistos nos estudos desta revisão. No estudo de Wee et al., (13), nota-se um efeito positivo nas clínicas médicas rurais devido à realização de capacitação via web em médicos, enfermeiros e assistentes, o que permite maior acessibilidade e aquisição de conhecimento em curto prazo. A realização destas atividades envolvendo estudantes e profissionais da saúde é de grande importância, pois permite sua maior atuação na prevenção e detecção precoce do câncer e, conseqüentemente, redução das taxas de mortalidade em decorrência da doença (17-20).

Também é visto que há um aumento do interesse da sociedade por triagem preventiva, através de programas de prevenção do câncer (18). Sendo assim, deve-se haver uma maior conscientização da população sobre as características do câncer, para que se tenha uma identificação precoce e realização de auto-exame através de conhecimentos prévios. Isso seria de grande importância para a otimização do tratamento do paciente, visto que pacientes que realizam procura e adesão tardia ao tratamento, possuem estágios avançados da doença (10,20).

Vários estudos têm avaliado a relação entre materiais metálicos e a ocorrência de câncer oral, como proposto por Yesensky et al., (20), que

analisaram se a exposição prévia a materiais dentários metálicos (como aparelhos ortodônticos, por exemplo possuíam algum efeito causal com o CEC em pacientes que não utilizam tabaco e álcool. A hipótese para esse estudo foi que a liberação de íons por esses metais podem levar a um dano no DNA, porém não foram encontradas evidências que suportem essa relação causal. Portanto, mais estudos nessa área são necessários para investigar se esse fator pode ser considerado um risco para o desenvolvimento de câncer.

Por fim, analisando fatores de prognóstico do paciente, como a incidência de metástase a distância, nota-se que esta não sofre influência de fatores considerados de risco para a incidência do câncer bucal, como por exemplo gênero, idade, hábito de fumar e consumo de álcool (5) (tabela 2).

## CONCLUSÃO

Considerando o levantamento realizado na presente investigação, pode-se concluir que as neoplasias orais malignas a mais frequente é o carcinoma oral de células escamosas; os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença incluem o tabagismo, consumo de álcool, sexo (com maior incidência para o masculino) e idade dos pacientes (sendo mais frequente na faixa etária acima de 50 anos). Fatores socioeconômicos também mostraram ter interferência sobre o desenvolvimento, diagnóstico e tratamento das neoplasias.

*Conflito de Interesse e Financiamento:* Todos os autores declaram que não têm conflito de interesses.

*Aprovação ética:* Não requer

*Financiamento:* Ministério da Educação e Cultura MEC-BRASIL

*Contribuição dos autores:* Todos os autores contribuíram significativamente para o desenvolvimento deste manuscrito.

*Agradecimentos:* Agradecemos ao Ministério da Educação e Cultura brasileiro por patrocinar o Programa de Educação Tutorial - PET da Universidade Federal de Alfenas

### Autor de Correspondência:

François Isnaldo

Departamento de Morfologia, Genética, Ortodontia e Odontopediatria, Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP- Universidade Estadual Paulista (FOAr/UNESP), São Paulo, Brasil

Correio eletrônico:: fraqncoisdias@hotmail.com

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forbes SA, Bindal N, Bamford S, et al. COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Research*. 2010; 39(suppl\_1):D945-D50. doi:10.1093/nar/gkq929
2. Kekatpure VD, Singh M, Selvam S, et al. Factors predicting outcome after salvage treatment for stage IV oral squamous cell carcinoma: Evidence of the potential importance of the cyclooxygenase-2-prostaglandin E2 pathway. *Head & neck*. 2015; 37(8):1142-9.
3. Flores-Ruiz R, Castellanos-Cosano L, Serrera-Figallo MA, et al. Evolution of oral neoplasm in an andalusian population (Spain). *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2018; 23(1):e86-e91.
4. Cariati P, Cabello-Serrano A, Perez-de Perceval-Tara M, Monsalve-Iglesias F, Martínez-Lara I. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: A retrospective study in Granada University Hospital. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2017;22(6):e679-e85.
5. Aires FT, Lin CS, Matos LL, Kulсар MAV, Cernea CR. Risk Factors for Distant Metastasis in Patients with Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Undergoing Surgical Treatment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2017;79(6):347-55.
6. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2018.
7. Ferris RL, Geiger JL, Trivedi S, et al. Phase II trial of post-operative radiotherapy with concurrent cisplatin plus panitumumab in patients with high-risk, resected head and neck cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(12):2257-62. doi:10.1093/annonc/mdw428
8. Frola MI, Barrios R. Knowledge and attitudes about oral cancer among dental students after Bologna Plan Implementation. *J Cancer Educ*. 2017;32(3):634-9.
9. Schaefer T, Satzger I, Gutzmer R. Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: A retrospective analysis of 75 patients. *Medicine*. 2017; 96(1):e5753-e.
10. Friedrich RE. Delay in diagnosis and referral patterns of 646 patients with oral and maxillofacial cancer: a report from a single institution in Hamburg, Germany. *Anticancer research*. 2010; 30(5):1833-6.
11. Choby GW, Albergotti WG, Byrd JK, Egloff AM, Johnson JT. Factors contributing to recurrence of oral cavity and laryngeal tumors and estimation of tumor age. *The Laryngoscope*. 2014;124(10):2297-304.
12. Macek MD, Yellowitz JA. Oral cancer examinations among smokers and moderate-heavy drinkers, United States, 2008. *Journal of public health dentistry*. 2013;73(4):280-8.
13. Wee AG, Zimmerman LM, Anderson JR, et al. Promoting oral cancer examinations to medical primary care providers: a cluster randomized trial. *Journal of public health dentistry*. 2016;76(4):340-9. doi:10.1111/jphd.12161
14. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare: A guide to best practice. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
15. Ng JH, Iyer NG, Tan M-H, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head & neck*. 2017;39(2):297-304.
16. Taheri JB, Namazi Z, Azimi S, Mehdipour M, Behrovan R, Rezaei Far K. Knowledge of Oral Precancerous Lesions Considering Years Since Graduation Among Dentists in the Capital City of Iran: a Pathway to Early Oral Cancer Diagnosis and Referral? *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2018;19(8):2103-8. doi:10.22034/apjcp.2018.19.8.2103
17. Nowosielska-Grygiel J, Owczarek K, Bielinska M, Waclawek M, Olszewski J. Analysis of risk factors for oral cavity and oropharynx cancer in the authors; own material. *Otolaryngol Pol*. 2017;71(2):23-8.
18. Capote-Moreno A, Brabyn P, Muñoz-Guerra MF, et al. Oral squamous cell carcinoma: epidemiological study and risk factor assessment based on a 39-year series. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(12):1525-1534.
19. Narayanan AM, Finegersh AF, Chang MP, Orosco RK, Moss WJ. Oral Cavity Cancer Outcomes in Remote, Betel Nut-Endemic Pacific Islands. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129(12):1215-1220.
20. Yesensky JA, Hasina R, Wroblewski KE, et al. Role of dental hardware in oral cavity squamous cell carcinoma in the low-risk nonsmoker nondrinker population. *Head & neck*. 2018;40(4):784-92.

Recibido : 21-04-2021

Aceptado : 30-09-2021