

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**PATRÍCIA ARAUJO RODRIGUES**

**ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA CASUÍSTICA DE CÂNCER ORAL  
NO SUL DE MINAS GERAIS**

**ALFENAS/MG**

**2021**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**PATRÍCIA ARAUJO RODRIGUES**

**ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA CASUÍSTICA DE CÂNCER ORAL  
NO SUL DE MINAS GERAIS**

Dissertação parcial apresentada para o  
Programa de Pós Graduação em Ciências  
Biológicas I, da Universidade Federal de  
Alfenas. como requisito para qualificação  
Área de concentração: Biologia Celular,  
Molecular e Estrutural das doenças  
agudas e crônicas  
Orientadora: Profa. Dra. Carine Ervolino  
de Oliveira

**ALFENAS/MG  
2021**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central – Campus Sede

Rodrigues, Patrícia Araujo  
R696a      Análise da distribuição espacial da casuística de câncer oral no  
Sul de Minas Gerais. / Patrícia Araujo Rodrigues – Alfenas, MG, 2021.  
65 f.: il. –

Orientadora: Carine Ervolino de Oliveira.  
Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade  
Federal de Alfenas, 2021.  
Bibliografia.

1. Câncer oral. 2. Carcinoma espinocelular. 3. Epidemiologia.  
4. Distribuição espacial. I. Oliveira, Carine Ervolino de. II. Título.

CDD- 570

Ficha Catalográfica elaborada por Marlom Cesar da Silva  
Bibliotecário-Documentalista CRB6/2735

PATRÍCIA ARAUJO RODRIGUES

**ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA CASUÍSTICA DE CÂNCER ORAL  
NO SUL DE MINAS GERAIS**

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação/Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestra em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Biologia Celular, Molecular e Estrutural das doenças agudas e crônicas.

Aprovada em: 28 de julho de 2021.

Profa. Dra. Carine Ervolino de Oliveira

Instituição: Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG

Profa. Dra. Bárbara Vanessa de Brito Monteiro

Instituição: Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

Profa. Dra. Ana Luiza Dias Leite de Andrade

Instituição: Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG



Documento assinado eletronicamente por **Carine Ervolino de Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 28/07/2021, às 11:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bárbara Vanessa de Brito Monteiro, Usuário Externo**, em 28/07/2021, às 11:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Luiza Dias Leite de Andrade, Professor do Magistério Superior**, em 28/07/2021, às 11:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0563767** e o código CRC **5B1EB5C1**.



## **AGRADECIMENTO**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais- Brasil (FAPEMIG).

A Universidade Federal de Alfenas-UNIFAL-MG, na figura do Prof. Dr. Sandro Amadeu Cerveira.

Ao Programa de Ciências Biológicas I, nível Mestrado, na figura do Prof. Dr. Masaharu Ikegaki.

## DEDICATÓRIA

Mais um ciclo chega ao fim, um ciclo sonhado, desejado e conquistado. Ao pensar no Processo Seletivo do Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas I, me deparei com o desconhecido de professores que mais se aproximavam do que gostaria de trilhar ao longo dessa jornada, a qual ouvi por diversas vezes que seria difícil. Realmente a caminhada para a conquista nem sempre é fácil.

O que posso ter a certeza é o cuidado de Deus em minha vida, e suas mãos me vida e sou muito grata ao que Ele preparou para o meu caminho. Ao longo do processo escolha de uma possível orientação, pude ver o cuidado que, Ele teve comigo, pois a orientação a qual almejava, foi contemplada ao fim de um processo seletivo.

A minha orientadora, Carine, muito obrigada é muito pouco para agradecer toda a paciência, dedicação, empenho, ao longo desse processo de aprendizado. Sou muito grata desde a nossa primeira conversa, a qual você me deixou muito a vontade em relação ao tema de pesquisa. E mesmo inicialmente sendo um tema, totalmente novo, hoje vejo a importância de conhecer o novo e ver o quão fascinante ele pode ser e o quão enriquecedor ele é. Agradeço por todas as oportunidades as quais você me proporcionou, sei que esse caminho não seria tão tranquilo sem a sua orientação, seus ensinamentos e todos seus direcionamentos.

A minha família, minha mãe Dorotéia, meu pai Francisco, meu irmão Matheus, obrigada por estarem sempre ao meu lado e me apoiarem ao longo dessa caminhada, que para mim sempre foi tão importante e obrigada por buscarem meus sonhos junto de mim. Meu filho Lucas, o grande amor da minha vida, muito obrigada por vezes estar comigo em horários mais longos, por entender os dias aos quais não estava ao seu lado, por ser mais fácil estar em Varginha, para adiantar a pesquisa dentro do hospital.

Ao Hospital Bom Pastor, muito obrigada por abrirem as portas para mim. Aos meninos do SAME, muito obrigada por tudo. A todas a pessoas que atuam no setor obrigada por serem tal acessíveis aos meus questionamentos, e fazerem com que os dias fossem mais alegres e menos exaustivos.

## RESUMO

A forte influência de fatores socioeconômicos na etiologia do câncer oral (CO) é evidenciada pela elevada frequência de diagnósticos em estágios avançados em países em desenvolvimento. No entanto, são escassos os estudos acerca do impacto da exposição a agrotóxicos ou da influência de fatores socioeconômicos na incidência do CO no Brasil. O Brasil é um país de dimensões continentais, cujas diversas regiões geográficas apresentam diferentes condições demográficas, econômicas, culturais e de saúde, além de desigualdades internas generalizadas que, podem desempenhar um papel importante na carcinogênese oral. Assim, o objetivo desse trabalho foi analisar a distribuição espacial da casuística de CO no Sul de Minas Gerais explorando sua possível associação com porcentagem de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos; a renda per capita; a porcentagem de analfabetismo e de indivíduos com idade  $\geq 15$  anos com segundo ciclo do fundamental completo; a expectativa de vida e a porcentagem de indivíduos com 60 anos ou mais, segundo o município de residência dos pacientes. Para isso, foi realizada uma análise retrospectiva de prontuários de pacientes com CO atendidos no Hospital Bom Pastor, localizado no município de Varginha-MG, no período de 2003 a 2013. Os resultados revelaram que dentre os 286 pacientes incluídos no estudo, houve um predomínio de homens, leucodermas, na sétima década de vida e tabagistas. Houve um aumento na incidência de CO no período analisado, sendo a língua e o assoalho bucal as localizações mais frequentes. Foi constatado um predomínio de pacientes com lesões em estágios avançados (III e IV), porém, as informações anatomopatológicas quanto ao comprometimento de margens, invasão vascular e perineural ou a ocorrência de metástases linfonodais estavam ausentes em um grande número de portuários. A análise da distribuição espacial revelou que os municípios de Pouso Alegre (n=24), Varginha (n=22), Lavras (n=22) e Itajubá (n=18) apresentaram as maiores concentrações de pacientes com CO. Com exceção de Itajubá, os municípios nos quais residiam os pacientes com CO apresentaram alta porcentagem de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos. Pouso Alegre, Varginha, Lavras e Itajubá foram as exceções dentre os 74 municípios onde residiam os pacientes com CEC oral pois, apresentaram elevada renda per capita, baixa porcentagem de analfabetos e de indivíduos que não completaram o segundo ciclo do fundamental. Uma elevada expectativa de vida e reduzida proporção de indivíduos idosos (60 anos ou mais) foi observada nos municípios em que residiam a maioria dos pacientes com CO, ressaltando a necessidade de educação e planejamento georreferenciado dos recursos em saúde como medida preventiva ao aumento da incidência da doença com o envelhecimento da população desta região.

**Palavras chave:** Câncer oral; Carcinoma espinocelular; Epidemiologia; Distribuição espacial.

## ABSTRACT

The strong influence of socioeconomic aspects on oral cancer (OC) etiology is evidenced by the elevated frequency of advanced stages diagnoses in developing countries. However, studies on the impacts of pesticide exposure or on the influence of socioeconomic aspects on oral cancer incidence in Brazil are rare. Brazil is a country of large dimensions and its multiple geographic regions present different demographic, economic, cultural and health care conditions. Furthermore, its internal social inequality might perform an important role in oral carcinogenesis. Thus, this essay aims to analyze the spatial distribution of OC casuistry in south of Minas Gerais exploring its probable connection with the percentage of establishments that have admitted to use pesticides; with per capita income index; with the percentage of illiteracy and people over 15 years old that have completed middle school; with the life expectancy index and the percentage of people over 60 years old, according to the county where the patients live. In order to do so, this study performed a retrospective analysis of patients' charts diagnosed with oral cancer from 2003 to 2013 seen at Hospital Bom Pastor, which is located in the city of Varginha in the state of Minas Gerais. The outcomes revealed that among the 286 participant patients included in this study there was a notable predominance of men, smokers, skin discoloration carriers and individuals around seventy years old. There was an increase of oral cancer incidence in the analyzed time, with the tongue and mouth floor being the most frequent locations. A predominance of patients with lesions in advanced stage (III and IV) was discovered. However, the anatomopathological records of compromised margins, vascular and perineural invasion or lymph node metastasis were absent in a significant number of charts. The analysis of the spatial distribution showed that the counties of Pouso Alegre (n=24), Varginha (n=22), Lavras (n=22) and Itajubá (n=18) presented the greatest concentration of oral cancer carriers. The counties in which oral cancer patients lived revealed high percentage of establishments that have admitted to use pesticides – except Itajubá. Pouso Alegre, Varginha, Lavras and Itajubá are exceptions among the 74 counties analyzed because they revealed elevated per capita income index and low percentage of illiterate people and individuals that have not concluded middle school. The other counties in which most of oral cancer patients lived showed high life expectancy index and low proportion of elderly people (over 60 years old) and individuals that have not concluded middle school. This outcome highlights the urgent need to educate and elaborate a georeferenced plan of health resources distribution as a preventive measure for the increase of the referred disease with the aging of this region population.

**Keywords:** Oral cancer; Squamous cell carcinoma; Epidemiology; Space distribution.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figura 1-</b> A) Mapa do Estado de Minas Gerais. B) Estado de Minas Gerais segundo mesiorregiões e municípios .....                                                                                                                                                                                                         | <b>35</b> |
| <b>Figura 2-</b> Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular oral tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, segundo o município de sua residência .....                                                                                                                       | <b>36</b> |
| <b>Figura 3-</b> Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular em língua (A) e assoalho bucal (B), tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, segundo o município de sua residência .....                                                                                        | <b>37</b> |
| <b>Figura 4-</b> Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, de acordo com a porcentagem de estabelecimentos que usaram agrotóxicos no município .....                                                                              | <b>39</b> |
| <b>Figura 5-</b> Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, de acordo com a renda per capita do município .....                                                                                                                    | <b>40</b> |
| <b>Figura 6-</b> Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, de acordo com a porcentagem da taxa de analfabetismo (A) e da população com idade $\geq 15$ anos com segundo ciclo fundamental completo ou mais (B) no município ..... | <b>42</b> |
| <b>Figura 7-</b> Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, de acordo com a esperança de vida ao nascer (A) e porcentagem da população com 60 anos ou mais (B) no município.....                                                   | <b>44</b> |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabela 1-</b> Características clínico-epidemiológicas dos pacientes com carcinoma espinocelular oral tratados no Hospital Bom Pastor, no período de 2003 a 2013 .....                            | <b>32</b> |
| <b>Tabela 2-</b> Estadiamento clínico e patológico os pacientes com carcinoma espinocelular oral tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013 .....                                    | <b>33</b> |
| <b>Tabela 3-</b> Características anatomopatológicas das peças cirúrgicas provenientes de pacientes com carcinoma espinocelular oral tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013 ..... | <b>34</b> |

## LISTA DE GRÁFICOS

|                                                                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Gráfico 1-</b> Incidência dos carcinomas espinocelulares orais tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013 .....                                     | <b>31</b> |
| <b>Gráfico 2-</b> Distribuição dos carcinomas espinocelulares orais tratados no Hospital Bom Pastor, no período de 2003 a 2013, segundo a localização anatômica ..... | <b>32</b> |

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

- CO** Câncer Oral  
**CEC** Carcinoma Espinocelular  
**ERO** Espécimes reativos de oxigênio  
**ADH** Álcool-desidrogenase  
**ALDH** Aldeído-desidrogenase  
**HPV** Papiloma vírus humano  
**UV** Radiação Solar Ultravioleta  
**PTNM** Estadiamento patológico  
**OMS** Organização Mundial de Saúde



## SUMÁRIO

|          |                                                                           |           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA .....</b>                           | <b>15</b> |
| 1.1      | Câncer de boca .....                                                      | 15        |
| 1.2      | Epidemiologia e análise de distribuição espacial .....                    | 22        |
| 1.3      | Fatores socioeconômicos .....                                             | 25        |
| <b>2</b> | <b>JUSTIFICATIVA .....</b>                                                | <b>27</b> |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>                                                    | <b>28</b> |
| 3.1      | Objetivo Geral .....                                                      | 28        |
| 3.2      | Objetivos Específicos .....                                               | 28        |
| <b>4</b> | <b>CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>                                         | <b>29</b> |
| 4.1      | Aprovação do Comitê de Ética .....                                        | 29        |
| 4.2      | Casuística .....                                                          | 29        |
| 4.3      | Mapas temáticos .....                                                     | 29        |
| 4.4      | Análise Estatística .....                                                 | 29        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS .....</b>                                                   | <b>31</b> |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>                                                    | <b>46</b> |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÕES .....</b>                                                   | <b>51</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                  | <b>52</b> |
|          | <b>ANEXO A- Comitê de Ética .....</b>                                     | <b>65</b> |
|          | <b>APÊNDICE A- Formulário utilizado para coleta e registro de dados..</b> | <b>68</b> |

## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Câncer de boca

Os cânceres orais (CO) representam um importante problema de saúde pública mundial, e os principais fatores relacionados a esta doença apresentam, uma grande relevância científica, tanto pelo crescente número de casos observados, como pelas elevadas taxas de morbidade e mortalidade relacionadas (FALAKI, *et al.*, 2011). Mais de 90% das lesões designadas como CO representam histologicamente, carcinomas espinocelulares (CEC), também conhecidos como carcinoma de células escamosas ou carcinoma epidermóide que, tem sua origem a partir dos queratinócitos que revestem a cavidade oral (SPEIGHT; FARTHING 2018). Além de ser o tipo de tumor maligno mais frequente em boca, representa cerca de 4% das neoplasias malignas em todo o mundo (MARSH *et al.*, 2011). No Brasil, o CO representa o quinto tipo de neoplasia mais frequente em homens, tendo sido estimados 11.200 novos casos de CO em homens e 4.020 em mulheres em 2020 (INCA, 2020).

Como uma característica comum a todos os processos neoplásicos, o CEC oral é o resultado de um acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas capazes de promover a expressão e função aberrante de moléculas responsáveis por regular o crescimento, a sobrevivência e a motilidade celular (CHING-CHIH, *et al.*, 2017). Então, o conceito mais simplista e fundamental é que o câncer resulta da super expressão de oncogenes e do silenciamento de genes supressores de tumor (SOUDRY, *et al.*, 2010).

Este tipo específico de câncer tem uma clara predileção por homens após a quinta década de vida e com história de uso prolongado de tabaco e consumo de bebidas alcoólicas, no entanto, um aumento da incidência de CEC oral em pacientes jovens e indivíduos do sexo feminino é observado em estudos recentes (FALAKI *et al.*, 2011; MARTINEZ, *et al.*, 2018; SAKAMOTO *et al.*, 2019; SOUDRY *et al.*, 2010).

Clinicamente, a língua, o lábio inferior e o assoalho bucal representam as localizações anatômicas, preferenciais para o CEC oral que, em sua maioria, pode ser descrito como uma lesão ulcerada, com bordas elevadas, nítidas e endurecidas, com centro necrosado e base endurecida, devido à infiltração dos tecidos subjacentes, geralmente assintomática em seu início e de rápido crescimento

(INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020; MARSH *et al.*, 2011; SAKAMOTO *et al.*, 2019).

A etiologia do CEC é multifatorial, e o consumo de tabaco e álcool são os principais fatores de risco. O tabagismo e etilismo estão associados de forma independente e sinérgica a um risco aumentado de CEC, e o risco tende a aumentar proporcionalmente a frequência de exposição (MORSE *et al.*, 2007).

Todos os produtos do tabaco, incluindo cigarros, charutos, cachimbo, tabaco para mascar e rapé, contêm toxinas, substâncias cancerígenas e nicotina, substância viciante cujos metabólitos (nitrosaminas) também demonstram atividade cancerígena (SANNER; GRIMSRUD 2015; WYSS *et al.*, 2016). Existe um efeito diretamente proporcional entre o número de maços de cigarros consumidos e o risco de câncer, que pode ser reduzido após a cessação do tabagismo (CAO *et al.*, 2016). Além disso, exposição ambiental à fumaça do tabaco (fumantes passivos) também aumenta o risco de CO em indivíduos que nunca fumaram ativamente (ZHANG *et al.*, 2000). Este risco aumentado pode ser atribuído aos efeitos genotóxicos das substâncias cancerígenas presentes na fumaça do tabaco. Mais de 5000 substâncias tóxicas foram identificadas na fumaça do tabaco, dentre as quais 70 substâncias são comprovadamente carcinogênicas (SUBRAMANIAM, *et al.*, 2019). Estas substâncias pertencem a várias classes de produtos químicos, tais como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aza-arenos, N- nitrosaminas, aminas aromáticas, aminas heterocíclicas, aldeídos, hidrocarbonetos voláteis, compostos nitro, compostos orgânicos diversos, metais pesados e outros compostos inorgânicos (CONWAY, PURKAYASTHA, CHESTNUTT, 2018).

Os mecanismos carcinogênicos do tabaco ainda não são completamente compreendidos, mas a maioria das substâncias cancerígenas presentes na fumaça exige ativação metabólica, um processo mediado pela família das enzimas citocromo P450, que convertem os carcinógenos não reativos em uma forma capaz de ligar covalentemente ao DNA, resultando em adutos de DNA que associam-se a mutações genéticas e reprogramações epigenéticas, as quais têm sido associadas à instabilidade genômica e outras alterações (ALMANGUSH, *et al.*, 2017; CONWAY, PURKAYASTHA, CHESTNUTT, 2018; JIANG *et al.*, 2019; WARREN, WARD, 2015).

A nicotina por si só não é apenas o principal composto aditivo que faz com que os fumantes continuem com seu hábito, mas também contribui de forma genotóxica para a patogênese do câncer (LYDIATT, *et al.*, 2017). E os espécimes reativos de

oxigênio (ERO) provenientes do tabaco também podem ativar vários fatores de transcrição, resultando na expressão de proteínas que controlam a inflamação, transformação celular, sobrevivência e proliferação de células tumorais, angiogênese e metástase (CHOUDHARI *et al.*, 2013).

Existe uma clara associação entre o consumo crônico e excessivo de álcool e o desenvolvimento do CO (OGDEN 2018). O risco associado ao álcool é dose-dependente e todos os tipos de bebidas alcoólicas contribuem como fator de risco proporcional à concentração de etanol (OGDEN 2018). A atividade carcinogênica do álcool está intimamente relacionada ao metabolismo do etanol e a produção de acetaldeído, um agente cancerígeno capaz de interferir com a síntese e reparo do DNA e de formar adutos que podem dar origem a mutações (que também podem ser formadas por ERO provenientes do metabolismo do etanol) e aberrações cromossômicas (CONWAY, PURKAYASTHA, CHESTNUTT, 2018; MIZUMOTO *et al.*, 2017; MORSE *et al.*, 2007; OGDEN 2018; SEITZ, STICKEL, 2007).

O acetaldeído é derivado, principalmente, do metabolismo das enzimas álcool-desidrogenase (ADH) e CYP2E1 (um membro da família citocromo P450), mas é também resultado do metabolismo oxidativo de microrganismos presentes no trato gastrointestinal superior e inferior (SEITZ *et al.*, 2007). A quantidade de acetaldeído presente nos tecidos após a ingestão de álcool não depende apenas da quantidade de etanol consumida, mas também da atividade das enzimas que o metabolizam. A enzima ADH oxida o etanol em acetaldeído, cuja subsequente oxidação em acetato (não carcinogênico) é catalisada pela enzima aldeído-desidrogenase (ALDH) (OGDEN, 2018). O metabolismo do etanol pode ser modificado pela presença de polimorfismos em genes que codificam as diferentes isoformas das enzimas ADH e ALDH, determinando assim a variabilidade individual na capacidade de degradação do álcool e, conseqüentemente na suscetibilidade ao desenvolvimento do CO (BRENNAN, *et al.*, 2004; HOWARD, *et al.*, 2003; CONWAY, PURKAYASTHA, CHESTNUTT, 2018).

Na cavidade oral, a atividade da ADLH é baixa e o etanol é oxidado em acetaldeído por microrganismos salivares. Estudos demonstraram que a *Candida albicans*, *Streptococcus ssp* e *Neisseria ssp*, que possuem alta atividade de ADH, são capazes de produzir altos níveis de acetaldeído (OGDEN, 2018; TAGAINO *et al.*, 2019). A secreção das glândulas salivares também influencia a concentração de acetaldeído na saliva; o consumo de álcool (0,5 g de etanol/ kg de peso corporal)

aumenta as concentrações de acetaldeído na saliva da glândula parótida em indivíduos portadores de ALDH2\*1/\*2, enquanto não afeta os portadores de ALDH2\*1/\*1 (MIZUMOTO *et al.*, 2017). Além disso, a fumaça do tabaco (que contém elevados níveis de acetaldeído) promove alterações na microbiota bucal que favorecem sua colonização por leveduras e bactérias gram-positivas, resultando em elevada produção de acetaldeído (OGDEN, 2018; SEITZ *et al.*, 2007). No entanto, a concentração de acetaldeído salivar diminui até 50% após a utilização de antisséptico bucal, ressaltando a importância dos microrganismos orais para a geração de acetaldeído e estabelecendo a relação entre higiene bucal inadequada e o desenvolvimento de CO (OGDEN, 2018; SEITZ *et al.*, 2007).

O etanol também é capaz de amplificar os efeitos do tabagismo por meio da sua ação de solvente químico, aumentando a permeabilidade e prolongando a exposição da mucosa às substâncias cancerígenas presentes no tabaco (HEIGENER *et al.*, 2015). E o consumo abusivo de álcool também promove outras alterações como distúrbios no sistema imunológico e no estado nutricional, que juntos podem contribuir para o desenvolvimento do CO (MORSE *et al.*, 2007; OGDEN, 2018).

Evidências clínicas, epidemiológicas e moleculares indicam a participação do papiloma vírus humano (HPV) no desenvolvimento do câncer na região de orofaringe (base de língua, palato mole, área tonsilar - fossa amigdal, palato grosso - e amígdala), mas a participação no câncer em outras localizações da cavidade bucal ainda é um assunto de intensa discussão (PYTYNIA *et al.*, 2014; PAN *et al.*, 2018; YOU, HENRY, ZEITOUNI 2019). Características demográficas revelam um perfil específico para os CO positivos para o HPV, os quais incluem pacientes jovens (abaixo dos 50 anos), do gênero masculino, com melhor estado econômico e que não fumam ou bebem (PAN *et al.*, 2018; PYTYNIA *et al.*, 2014; YOU, HENRY, ZEITOUNI 2019).

Os HPVs 16 e 18 são os subtipos mais intimamente relacionados ao câncer, sendo que, cerca de 90% dos casos de CEC de orofaringe associados ao HPV são atribuídos ao subtipo 16 (MILLER *et al.*, 2012; RIVERA 2015). Os mecanismos pelos quais o HPV contribui para a carcinogênese oral envolvem a participação das proteínas E6 e E7 codificadas pelo DNA viral que desregulam importantes vias de sinalização celular para obter uma replicação viral eficiente (KANG *et al.*, 2015; LUPATO *et al.*, 2017; RIVERA 2015). A proteína E6 tem sua atividade

transformadora dependente da ligação com a proteína supressora de tumor p53, que regula a passagem pelas fases G1/S e G2/M. Uma vez estabelecida essa ligação, a proteína E6 estimula a degradação da p53, levando-a a níveis muito baixos em muitos tumores humanos, o que faz com que as células desses tumores falhem na parada do ciclo celular em G1, seguindo então o dano no DNA celular (MOODY, LAIMINS, 2010; PRATI *et al.*, 2018). Logo, se outra proteína supressora de tumor (como a retinoblastoma, por exemplo) não compensar a reduzida atividade de p53, a transformação celular pode, de fato, ocorrer (MOODY, LAIMINS 2010; PRATI *et al.*, 2018). A proteína E7 liga-se às proteínas da família Rb (proteína supressora de tumor de retinoblastoma); essa interação ativa os fatores de transcrição E2F, que são liberados da Rb inativa. Estes fatores induzem a transcrição de genes importantes no controle da divisão celular, por promover a progressão do ciclo celular, atuando nas fases G1 e S (MOODY, LAIMINS 2010; PRATI *et al.*, 2018). A proteína E7 também altera o controle do ciclo celular através de interações com histona desacetilases, ciclinas e inibidores de quinase dependentes de ciclina p21 e p27 (MOODY, LAIMINS, 2010; PRATI *et al.*, 2018). As proteínas E6 e E7 também têm como alvo a expressão de citocinas para modular a proliferação celular e a produção de interferon, contribuindo para a evasão imunológica (MOODY, LAIMINS 2010). A detecção da infecção pelo HPV transcricionalmente ativo, confirmada pelo status de p16 (uma proteína reguladora do ciclo celular) é um importante indicador prognóstico. Os CECs orofaríngeos localmente avançados e HPV positivos (HPV+) apresentam um prognóstico mais favorável, pois apresentam melhor resposta ao tratamento radio e quimioterápico (CANDOTTO *et al.*, 2017; RIVERA, 2015). E dados epidemiológicos sugerem que a vacinação profilática contra HPV reduzirá a incidência de câncer de orofaringe HPV+ até 2060 (CRAMER *et al.*, 2019).

Contudo, ressalta-se que, a etiologia do CEC oral é multifatorial e não está completamente esclarecida. E além dos fatores de risco supracitados outros fatores exógenos (alimentação e radiação ultravioleta) e endógenos (hereditariedade, imunossupressão) podem estar envolvidos.

O papel da alimentação na carcinogênese oral também tem sido investigado, porém os mecanismos subjacentes a esta associação não estão completamente esclarecidos. Os riscos mais elevados foram associados com a alta ingestão de carne e produtos processados (RIVERA, 2015). Dados epidemiológicos também associaram o consumo de mate a um risco aumentado para o desenvolvimento do

CO. No entanto, permanece desconhecido se este efeito pode ser atribuído à alta temperatura da bebida quando ingerida ou a presença de compostos cancerígenos no mate (DASANAYAKE, SILVERMAN, WARNAKULASURIYA, 2010). Estados de deficiência de ferro, caracterizados pelas anemias, especialmente nas formas graves e crônicas denominadas síndrome de Plummer-Vinson ou Patterson Kelly Brown e baixa ingestão de vitamina A também têm sido associados ao desenvolvimento de CO (MONGAN, GUDAS, 2007; XIAO *et al.*, 2006). Por outro lado, o risco de CO é significativamente reduzido entre as pessoas que consomem uma quantidade diária adequada de frutas e legumes frescos ricos em antioxidantes como o betacaroteno, vitamina C e vitamina E (LI, 2012).

A exposição repetida e excessiva a radiação solar ultravioleta (UV), por períodos superiores a 15 ou 30 anos, pode representar um considerável fator de risco para o câncer de lábio, uma vez que a exposição aos raios em contato direto com o lábio causa sérios danos celulares tanto no epitélio quanto no tecido conjuntivo subjacente, aumentando o risco de desenvolvimento de um CEC (DAHER, PEREIRA, OLIVEIRA, 2008). Pois, este é considerado um dos tipos de CO, mais comuns em pessoas que se expõem a radiação UV, sem a devida proteção. As pessoas de pele clara, com pouca pigmentação melânica, são as que apresentam o maior risco de desenvolvê-lo (DAHER, PEREIRA, OLIVEIRA, 2008). E a utilização de protetores solares, protetores labiais, chapéus e óculos de sol representa uma medida eficaz para a prevenção de câncer labial nesses indivíduos que sofrem exposição solar diariamente (SUBRAMANIAM *et al.*, 2019).

Apesar dos avanços na investigação de opções terapêuticas, o prognóstico dos pacientes com CEC bucal se manteve praticamente inalterado nas últimas décadas permanecendo, fazendo com que os pacientes, venham apresentar uma taxa de mortalidade, que está entre 50 e 60% para um período de 5 anos, no Brasil (CHERAGHLOU *et al.*, 2018; LYDIATT *et al.*, 2017). E o baixo índice de sobrevida é, principalmente associado, ao fato de que a maioria dos pacientes com CEC oral é diagnosticado com a doença em estágio avançado, facilitando a recorrência local e o desenvolvimento de metástases regional e à distância (CHERAGHLOU *et al.*, 2018; DE SILVA *et al.*, 2018; DIAO *et al.*, 2018; WARNAKULASURIYA, 2009). Em muitos casos, o atraso no diagnóstico pode ser atribuído a ausência de dor nos estágios iniciais da doença, a falta de recursos financeiros, bem como o reduzido acesso às informações sobre a doença em geral como, por exemplo, as características

clínicas, os fatores de risco comportamentais e/ ou ambientais para o CO (DE SILVA *et al.*, 2018; GOIS-SANTOS *et al.*, 2013).

Para mudar esse panorama, é imprescindível o estímulo a busca por informações precisas e de qualidade sobre a incidência e prevalência do CO nas populações que, fornecerão subsídios para a implantação de políticas públicas direcionadas a prevenção e detecção precoce da doença, visando à redução da morbidade, mortalidade e até mesmo as despesas públicas (CHERAGHLOU *et al.*, 2018).

Embora nos últimos anos várias características histopatológicas e moleculares tenham sido propostas como marcadores de prognóstico do CEC oral, nenhuma ainda é utilizada rotineiramente na clínica, fazendo com que o tradicional estadiamento clínico do paciente, o qual é baseado no sistema TNM (T: tamanho e profundidade do tumor primário; N: envolvimento de linfonodos locais; M: metástase à distância), ainda seja o principal fator utilizado para indicar o manejo e prognóstico do paciente (LYDIATT *et al.*, 2017). No entanto, diferentes estudos demonstraram que o sistema TNM apresenta sérias limitações para determinar o prognóstico da doença em muitos casos pois, não possui parâmetros confiáveis para prever metástases ocultas, por exemplo, representando um desafio significativo para o manejo de linfonodos cervicais clinicamente negativos (N0) (ALMANGUSH *et al.*, 2018; DE SILVA *et al.*, 2018). Especificamente para os tumores de língua e assoalho bucal, que juntos correspondem a mais de 50% dos tumores da cavidade oral, as metástases ocultas, isto é, que não são detectadas clinicamente ou com o auxílio de um exame de imagem, são frequentes (encontradas em 20 a 30% dos pacientes), dificultando o manejo e prognóstico, ressaltando a necessidade de identificação de marcadores preditivos para correto prognóstico e planejamento terapêutico assertivo para pacientes com CEC oral (CHUNG *et al.*, 2010; IRANI, 2016; KELNER *et al.*, 2015).

Apenas quando a remoção cirúrgica do tumor é possível, tem-se um auxílio adicional para seleção da terapia adjuvante pós-operatória e prognóstico do paciente por meio do estadiamento patológico (pTNM) e de outras características como, por exemplo, comprometimento de margens cirúrgicas e metástase linfonodal, obtidos após a análise histopatológica da peça cirúrgica e/ou dos linfonodos regionais (CONWAY, PURKAYASTHA, CHESTNUTT, 2018). No entanto, o sistema TNM desconsidera que cada organismo se comporta de maneira peculiar e, estudos



revelam que cânceres categorizados no mesmo TNM demonstram progressão diferentes ao longo do tratamento oncológico (LYDIATT *et al.*, 2017).

Em uma tentativa de aumentar o valor preditivo de sobrevida global, a 8ª edição do TNM, lançada em 2017, ampliou os parâmetros histopatológicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) passando a considerar não apenas a presença de metástase em linfonodos cervicais (considerada como o principal fator prognóstico para o CEC oral), mas também a disseminação extracapsular da metástase e, a profundidade de invasão tumoral (mensurada a partir do nível da membrana basal da mucosa normal adjacente mais próxima até o ponto mais profundo da invasão tumoral) (LYDIATT *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2017). Contudo, apesar das modificações, este sistema tem sido amplamente criticado devido ao seu baixo poder preditivo (especialmente para os cânceres em estágios iniciais) e, por desconsiderar as características anatômicas do local acometido pelo CEC (para mensurar a profundidade de invasão e o risco de metástase cervical) limitando a individualização do tratamento de cada paciente (ALMANGUSH *et al.*, 2018; DE SILVA *et al.*, 2018; MÊS *et al.*, 2017).

Assim, existe uma necessidade urgente de identificação, desenvolvimento e validação de biomarcadores que permitam melhor estratificação do paciente, tomada de decisão sobre tratamento e previsão de seu prognóstico.

## **1.2 Epidemiologia e análise de distribuição espacial**

Os levantamentos epidemiológicos representam um ponto crucial para a compreensão de doenças, determinação das estimativas de incidência e para o desenvolvimento de programas de prevenção (SHAPIRA *et al.*, 2010). Os primeiros incentivos a caracterização epidemiológica no Brasil, começaram na década de 1920, com o agrupamento dos dados epidemiológicos correlacionados ao câncer, sendo estes agrupados pelo Departamento Nacional de Saúde Pública (ARAGONÉS *et al.*, 2009). Mais que conhecer a doença ele surgiu com o intuito de traçar a ampliar as ações de controle do câncer, tornando-as mais assertivas, e os tratamentos mais bem direcionados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstrou que ao longo dos anos de 2000 a 2015, houve uma estimativa de aumento de 87% dos casos de câncer em todo o mundo. Contudo, até o ano de 2015, apenas 42 países alimentavam este

banco de dados que, foi ampliado para 93 países apenas em 2018. Os dados epidemiológicos fornecidos por esses países permitiram o reconhecimento das regiões com maior número de casos de câncer e, o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle da doença pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

No Brasil, assim como em outros países da América Latina que ainda não completaram seu processo de transição demográfica, as análises epidemiológicas revelam maior prevalência de casos de câncer oral em populações com menor poder aquisitivo (LEE *et al.*, 2017). Especula-se que isso possa estar relacionado a uma maior exposição a fatores carcinogênicos como agentes químicos, físicos, biológicos e processos mutagênicos, que podem vir a ser agravados pelas disparidades sociais (YANG, LI, LI, 2016). Neste contexto, a comparação de dados epidemiológicos de diferentes regiões geográficas e populações poderá contribuir para a identificação e determinação da relevância de fatores ambientais e socioeconômicos causadores de CO.

A geoepidemiologia das doenças pode ser descrita como a abordagem pela qual se comparam dados epidemiológicos de diferentes regiões geográficas e populações, no processo de identificação de fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos causadores de doenças. Ela fornece, em primeiro lugar, informações valiosas sobre a carga global e regional de doenças específicas que podem moldar o planejamento de recursos, a formulação e financiamento de políticas preventivas e intervenções terapêuticas. Em segundo lugar, no processo de distribuição geográfica de uma determinada doença, pode-se descobrir que determinados fatores, genéticos e/ ou ambientais, se apresentam com um papel dominante. Além disso, no debate de genes *versus* ambiente, ou "raça *versus* lugar", a geoepidemiologia ressalta o fato de que os determinantes ambientais e genéticos das variações geográficas estão intimamente ligados (SHAPIRA *et al.*, 2010).

Neste contexto, o mapeamento representa uma importante ferramenta pois, permite uma análise realista da distribuição dos casos de câncer, facilitando a determinação das regiões com maior densidade de casos, e melhorando a compreensão das relações causais entre o meio ambiente e a saúde humana (YOMRALIOGLU, COLAK, AYDINOGLU, 2009).

De fato, análise do padrão de distribuição espacial dos casos de câncer é essencial para compreensão de sua etiopatogênese, de seu verdadeiro impacto e

dos fatores de risco ambientais regionais (NÚÑEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2018; ROQUETTE, PAINHO, NUNES, 2017; YOMRALIOGLU, COLAK, AYDINOGLU, 2009).

Na Espanha, a semelhança no padrão geográfico da distribuição dos óbitos por câncer gástrico foi relacionada com as exposições ambientais de longa data compartilhadas por ambos os sexos, uma vez que o câncer resulta de décadas de interação entre a inflamação crônica e a exposição a carcinógenos (ARAGONÉS *et al.*, 2009).

No Brasil, existe ampla variação na taxa de incidência e mortalidade por CO entre as regiões (INCA, 2020). Numa tentativa de descrever o padrão geográfico de ocorrência de CO e orofaringe no Brasil, Prado da Fonseca e colaboradores (2018) construíram mapas temáticos que, retrataram altas taxas de mortalidade nas regiões Sudeste e Sul interpoladas com vazios geográficos de baixas taxas nas regiões Centro-Oeste e Norte do território nacional.

A análise dos padrões geográficos de incidência de câncer na província de Córdoba, Argentina revelou uma associação entre a concentração de arsênio nas águas subterrâneas e o risco de câncer de pulmão, bexiga e cólon em mulheres (ABALLAY *et al.*, 2012).

Wesseling e colaboradores (1999) descreveram diferenças geográficas da incidência de câncer na Costa Rica em relação à exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos. Sem deixar de relatar as limitações relacionadas a complexidade dos agrotóxicos e dos padrões de cultivo que, inviabilizaram a análise de agrotóxicos específicos, este estudo demonstrou que uso pesado destas substâncias se relacionou a um aumento na ocorrência de câncer no geral e em localizações específicas como o câncer de pulmão em indivíduos de ambos os sexos e, de cânceres relacionados a hormônios em mulheres que residiam em áreas rurais (WESSELING *et al.* 1999). Já na revisão da literatura realizada por Brasil e colaboradores (2018) apenas evidências limitadas apontaram uma associação positiva entre a exposição a alguns agrotóxicos e o câncer de tireoide.

Por outro lado, a análise epidemiológica e o georreferenciamento realizado no Estado do Mato Grosso, Brasil, não apresentou relação entre a ocorrência de CEC oral e os municípios de grande produção agrícola e elevado uso de agrotóxicos (CASTRO *et al.*, 2016). Na agricultura, os agrotóxicos são considerados um meio eficiente e econômico de manejo de pragas. Contudo, esses produtos químicos

também causam efeitos biológicos adversos em humanos através da exposição é ocupacional, como no caso de agricultores e trabalhadores da indústria de agrotóxicos, ou por meio do contato ambiental com resíduos de agrotóxicos em alimentos, ar e água potável (BRASIL *et al.* 2018). Os agrotóxicos podem estar relacionados ao desenvolvimento do câncer principalmente por causa de seus efeitos sobre os sistemas endócrino e imunológico e seu efeito cumulativo (BRASIL *et al.* 2018). O Brasil é um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo, ficando à frente de países como a China, os Estados Unidos, a Argentina e a Tailândia. As estimativas revelam o crescimento significativo da comercialização destas substâncias que aumentou de 643 milhões para 1,2 bilhões de quilos, entre os anos de 2007 a 2018, sendo este resultado proporcional ao aumento das áreas cultivadas no Brasil (WORD ATLAS, 2020). No entanto, a influência da exposição ambiental e/ ou ocupacional a agrotóxicos na etiologia do CO permanece pouco explorada em outras regiões do Brasil.

### **1.3 Fatores socioeconômicos**

O CO é uma doença fortemente influenciada por fatores sociais (DANTAS *et al.*, 2016). Assim, apesar de frequentemente ignorada, a perspectiva socioeconômica representa uma variável a ser considerada na etiologia do CO.

Conway e colaboradores (2008) realizaram uma revisão sistemática evidenciando que, além dos principais fatores de risco para CO relacionados ao estilo de vida (tabagismo e etilismo), o nível socioeconômico também é um importante determinante de risco para a doença. Suas análises mostraram que o baixo nível socioeconômico foi significativamente associado ao aumento do risco de CO em países de alta e baixa renda em todo o mundo (CONWAY *et al.*, 2008).

E uma explicação plausível para esses resultados pode ser a associação do macroambiente ao baixo nível socioeconômico, como o efeito da educação precária sobre a saúde, a falta de acesso a cuidados de saúde e higiene, nutrição deficiente, ambiente de trabalho desfavorável e condições de vida precárias que, podem contribuir para o desenvolvimento do CO por complexas interações na sociedade, em sinergia com os outros fatores de risco conhecidos, frequentemente encontrados em quaisquer grupos de baixo nível socioeconômico (WARNAKULASURIYA, 2009).

Um estudo realizado em Minas Gerais, no período de 2006 a 2013, revelou que as regiões com maiores taxas de mortalidade por CO foram aquelas que apresentam os melhores indicadores sociais e maiores contingentes populacionais (FONSECA, FONSECA, 2016). Para Fonseca e Fonseca (2016) uma possível explicação para a maior ocorrência de óbitos em regiões com melhores indicadores socioeconômicos foi relacionada aos fenômenos de migração das regiões mais pobres para outras com melhores condições de vida, de oferta de trabalho e serviço especializado (FONSECA, FONSECA, 2016).

Por outro lado, em Aracajú a taxa de mortalidade por CO foi maior em bairros com condições de vida baixas ou muito baixas (GOIS-SANTOS *et al.*, 2013). E especulou-se que os grupos socialmente desfavorecidos sejam expostos a um maior número de fatores de risco, apresentam piores condições nutricionais de saúde bucal e menor acesso ao atendimento odontológico, e consequentemente, menores possibilidades de diagnóstico precoce de lesões cancerígenas (GOIS-SANTOS *et al.*, 2013).

A forte influência de fatores socioeconômicos na etiologia do CO também é evidenciada pela elevada frequência de diagnósticos em estágios avançados nos países em desenvolvimento que, contrasta com a prevalência de diagnósticos em estágios iniciais nos países desenvolvidos (DANTAS *et al.*, 2016; GOIS-SANTOS *et al.*, 2013). De fato, um estudo retrospectivo realizado no Instituto do Câncer no Ceará constatou que, a sobrevida dos pacientes com CO foi inversamente relacionada à sua escolaridade. E a relação entre o CO e baixa escolaridade foi atribuída ao reduzido acesso às informações sobre a doença em geral, que poderia levar ao diagnóstico tardio, a abstenção ao tratamento e o pobre prognóstico (DANTAS., 2016).

Sendo assim, se faz necessário compreender o panorama de mudanças atuais envoltos no CO. Pois, a mudança de comportamento da população frente a redução dos fatores de exposição, aos fatores de risco, bem como a redução das desigualdades socioeconômicas, atua positivamente na redução do CO.

## 2 JUSTIFICATIVA

A forte influência de fatores socioeconômicos na etiologia do CO é evidenciada pela elevada frequência de diagnósticos em estágios avançados nos países em desenvolvimento, quando as opções de tratamento são limitadas e as taxas de mortalidade elevadas (ABALLAY *et al.*, 2012). No entanto, são escassos os estudos acerca da influência de fatores socioeconômicos na etiologia do CO nas diferentes regiões do Brasil (ARAGONÉS *et al.*, 2009). Somado a isso, o impacto de fatores ambientais locais como a exposição a agrotóxicos, permanece pouco explorado no território brasileiro. Assim, torna-se relevante correlacionar o padrão de distribuição espacial regional do CO com variáveis socioeconômicas e a exposição a agrotóxicos para determinar seu potencial impacto na carcinogênese oral. Vale ressaltar que, a utilização de estratégias georreferenciadas são fundamentais para aumentar a eficácia de medidas preventivas e para o planejamento de recursos em saúde para o controle de doenças.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

- Analisar a distribuição espacial da casuística de CO no Sul de Minas Gerais, no período de 2003 a 2013.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- a) Determinar o perfil clínico-epidemiológico da casuística de CO no Sul de Minas Gerais, no período de 2003 a 2013;
- b) Analisar a distribuição espacial da casuística de CO no Sul de Minas Gerais admitiram usar agrotóxicos; a renda per capita; a porcentagem de analfabetismo e de indivíduos com idade  $\geq 15$  anos com segundo ciclo do fundamental completo; a expectativa de vida e a porcentagem de indivíduos com 60 anos ou mais, segundo o município de residência dos pacientes.

## **4 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1 Aprovação do Comitê de Ética**

Este estudo foi realizado de acordo com as normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos, e deliberações do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Alfenas, CEP/UNIFAL-MG (CAAE: 3.014.351 – Anexo 1)

### **4.2 Casuística**

Este estudo foi baseado na análise retrospectiva dos prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de CEC oral atendidos no Hospital Bom Pastor, localizado no município de Varginha-MG, no período de 2003 a 2013.

As informações referentes à fatores sociodemográficos, tabagismo, etilismo, aspecto clínico, tipo de tratamento, situação clínica na última avaliação foram coletadas dos prontuários e registradas em um formulário padronizado (Anexo 2). Pacientes submetidos ao tratamento quimio ou radioterápico previamente ao tratamento cirúrgico, e aqueles cujo prontuário apresentou dados insuficientes para o preenchimento de ficha de coleta de dados foram excluídos deste estudo.

### **4.3 Mapas temáticos**

A análise exploratória da distribuição espacial das variáveis foi realizada por meio de mapas temáticos, elaborados pelo método das figuras geométricas proporcionais. Para elaboração dos mapas temáticos, o colaborador Prof. Dr. Daniel Hideki Bando (UNIFAL-MG) utilizou o arquivo vetorial (*shapefile*) com os municípios do estado de Minas Gerais, extraído do Portal de mapas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2020). Os casos de CO foram agrupados por município e representados pelo método dos símbolos graduais (MARTINELLI, 2013). Foi utilizado o Sistema de Informação Geográfica ArcGIS 10.7 (ESRI, 2020).

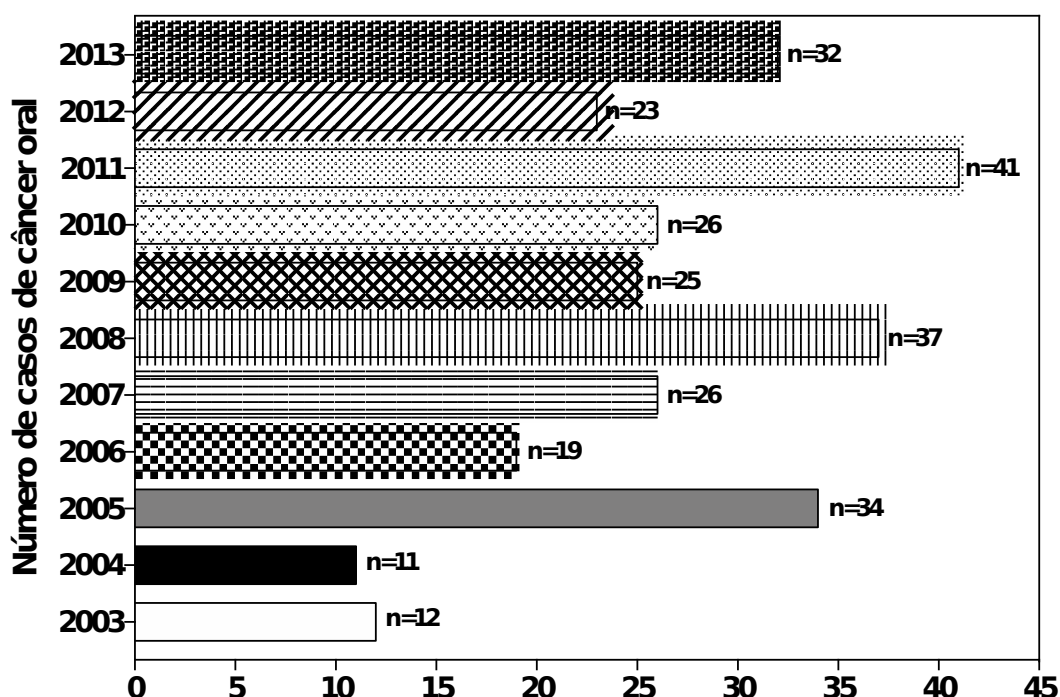
### **4.4 Análise Estatística**



Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software Statistical Package of Social Sciences, versão 20.0 (SPSS, Chicago, IL) e o nível de significância empregado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

Os resultados revelaram que 310 pacientes com CEC oral foram tratados no Hospital Bom Pastor de Varginha, entre os anos de 2003 e 2013. Destes, 24 foram excluídos devido a falta de informação acerca do endereço residencial. Foi constatado um aumento na incidência de CO no período analisado (Gráfico 1). Em 2003 apenas 12 pacientes com CEC oral foram tratados no referido hospital (Gráfico 1). Foram observados, 41 casos registrados em 2011 e 32 casos em 2013, representando uma incidência 3,42 e 2,67 vezes maior do que em 2013, respectivamente (Gráfico 1).



**Gráfico 1-** Incidência dos carcinomas espinocelulares orais tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013.

**Fonte:** da autora (ALFENAS, 2021)

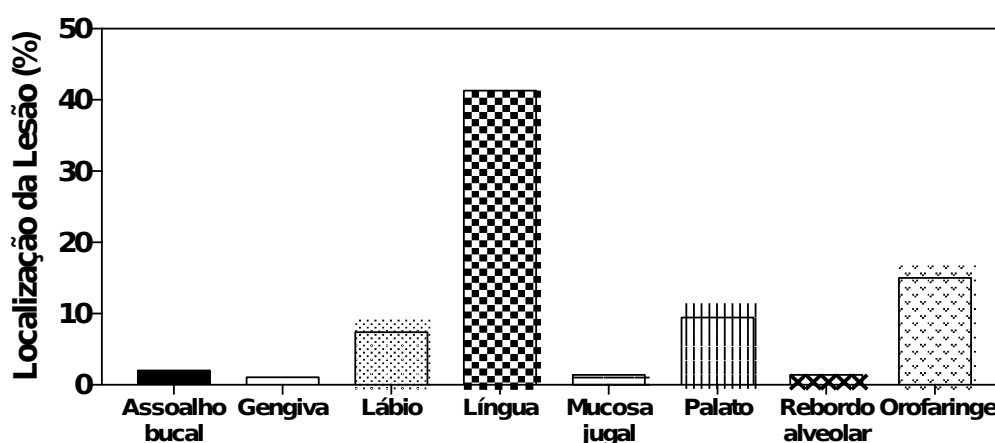
Dentre os 286 pacientes incluídos no estudo, constatou-se que a idade média foi de  $71,27 \pm 11,93$  anos (Tabela 1). Houve um predomínio de indivíduos do gênero masculino ( $n=246$ ; 86,01%) em relação ao gênero feminino ( $n=40$ ; 13,99%), sendo a maioria dos pacientes leucodermas ( $n=219$ ; 76,57%). Apesar da ausência de informações em muitos prontuários, as análises revelaram que a maioria dos pacientes relatou ser tabagista ( $n=107$ ; 36,90%), porém não era etilista ( $n=117$ ; 40,34%) (Tabela 1).

**Tabela 1-** Características clínico-epidemiológicas dos pacientes com carcinoma espinocelular oral tratados no Hospital Bom Pastor, no período de 2003 a 2013.

| <b>Características</b> | <b>Nº de pacientes</b> | <b>%</b> |
|------------------------|------------------------|----------|
| <b>Gênero</b>          |                        |          |
| Masculino              | 246                    | 86,01    |
| Feminino               | 40                     | 13,99    |
| <b>Etnia</b>           |                        |          |
| Leucoderma             | 219                    | 76,57    |
| Feoderma               | 45                     | 15,73    |
| Melanoderma            | 22                     | 7,69     |
| <b>Hábito de Fumar</b> |                        |          |
| Não                    | 81                     | 27,93    |
| Sim                    | 107                    | 36,90    |
| Sem informação         | 98                     | 34,27    |
| <b>Hábito de beber</b> |                        |          |
| Não                    | 71                     | 24,48    |
| Sim                    | 117                    | 40,34    |
| Sem informação         | 98                     | 34,27    |

Fonte: da autora

A língua foi o sítio anatômico de maior frequência, com 121 (42,31%) casos registrados; seguido por assoalho bucal, com 63 (22,03%); orofaringe com 43 (15,03%); palato com 27 (9,44%); lábio, com 21 (7,34%); rebordo alveolar e mucosa jugal com 4 casos cada (1,340%); e 3 casos em gengiva (1,05%) (Gráfico 2).



**Gráfico 2-** Distribuição dos carcinomas espinocelulares orais tratados no Hospital Bom Pastor, no período de 2003 a 2013, segundo a localização anatômica.

Fonte: da autora

Em relação ao estadiamento clínico, verificou-se um predomínio de pacientes entre os estágios III e IV (n=148; 51,75%) em relação aos pacientes categorizados entre os estágios I e II (n=75; 26,22%) (Tabela 2). As informações acerca do sistema TNM estavam ausentes na maioria dos prontuários médicos (n=175; 61,19%), não sendo possível detectar diferenças significativas na prevalência de lesões em estágios iniciais (21,68% T1+T2) e avançados (17,13% T3+T4) frente aos prontuários analisados (Tabela 2).

**Tabela 2-** Estadiamento clínico e sistema TNM os pacientes com carcinoma espinocelular oral tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013.

| <b>Características</b>      | <b>Nº de pacientes</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------|------------------------|----------|
| <b>Estadiamento clínico</b> |                        |          |
| I/II                        | 75                     | 26,22    |
| III/IV                      | 148                    | 51,75    |
| Sem informação              | 63                     | 22,03    |
| <b>TNM</b>                  |                        |          |
| T1+T2                       | 62                     | 21,68    |
| T3+T4                       | 49                     | 17,13    |
| Sem informação              | 175                    | 61,19    |

**Fonte:** da autora

A falta de registro de informações acerca das características anatomopatológicas das peças cirúrgicas foi uma característica marcante em muitos prontuários. Dentre aqueles nos quais constavam estas informações, foi observado que em 66 (23,08%) casos as margens cirúrgicas estavam livres em comparação a 27 (9,44%) casos com margens comprometidas (Tabela 3). E em mais da metade da casuística analisada, foi relatada a ausência de invasão vascular (68,18%) e perineural (60,84%) (Tabela 3).

A presença de metástase linfonodal foi constatada em 17,13% (n=49) dos casos, mas ressalta-se que a maioria dos prontuários (n=194; 68,18%) não continham informações quanto ao comprometimento de linfonodos (Tabela 2).

**Tabela 3-** Características anatomopatológicas das peças cirúrgicas provenientes de pacientes com carcinoma espinocelular oral tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013.

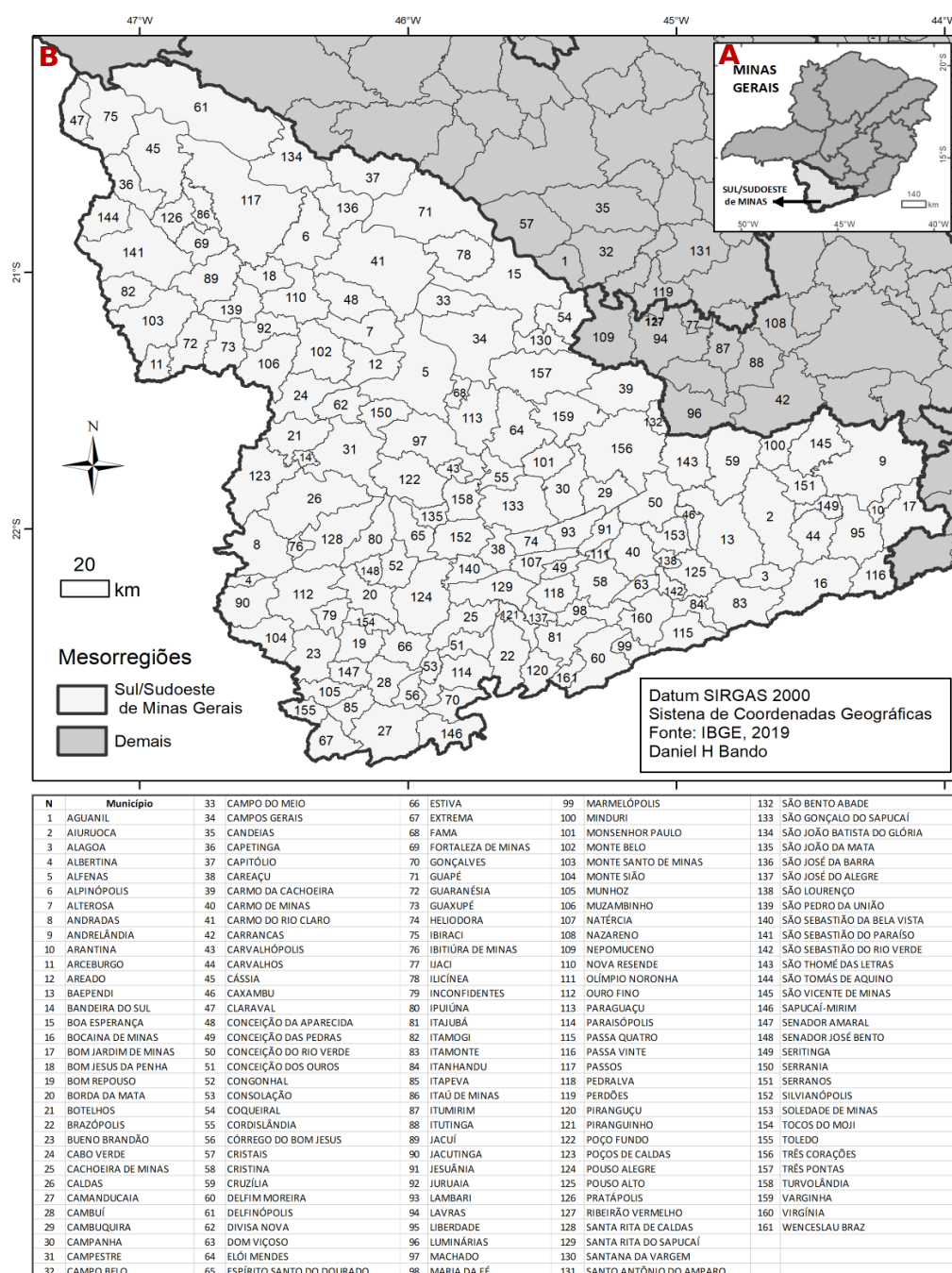
| <b>Características</b>      | <b>Nº de pacientes</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------|------------------------|----------|
| <b>Margens cirúrgicas</b>   |                        |          |
| Livres                      | 66                     | 23,08    |
| Comprometidas               | 27                     | 9,44     |
| Sem informação              | 193                    | 67,48    |
| <b>Invasão vascular</b>     |                        |          |
| Não                         | 195                    | 68,18    |
| Sim                         | 31                     | 10,84    |
| Sem informação              | 60                     | 20,98    |
| <b>Invasão perineural</b>   |                        |          |
| Não                         | 174                    | 60,84    |
| Sim                         | 48                     | 16,78    |
| Sem informação              | 64                     | 22,38    |
| <b>Metástase linfonodal</b> |                        |          |
| Não                         | 61                     | 21,33    |
| Sim                         | 30                     | 10,49    |
| Sem informação              | 195                    | 68,18    |

Fonte: da autora

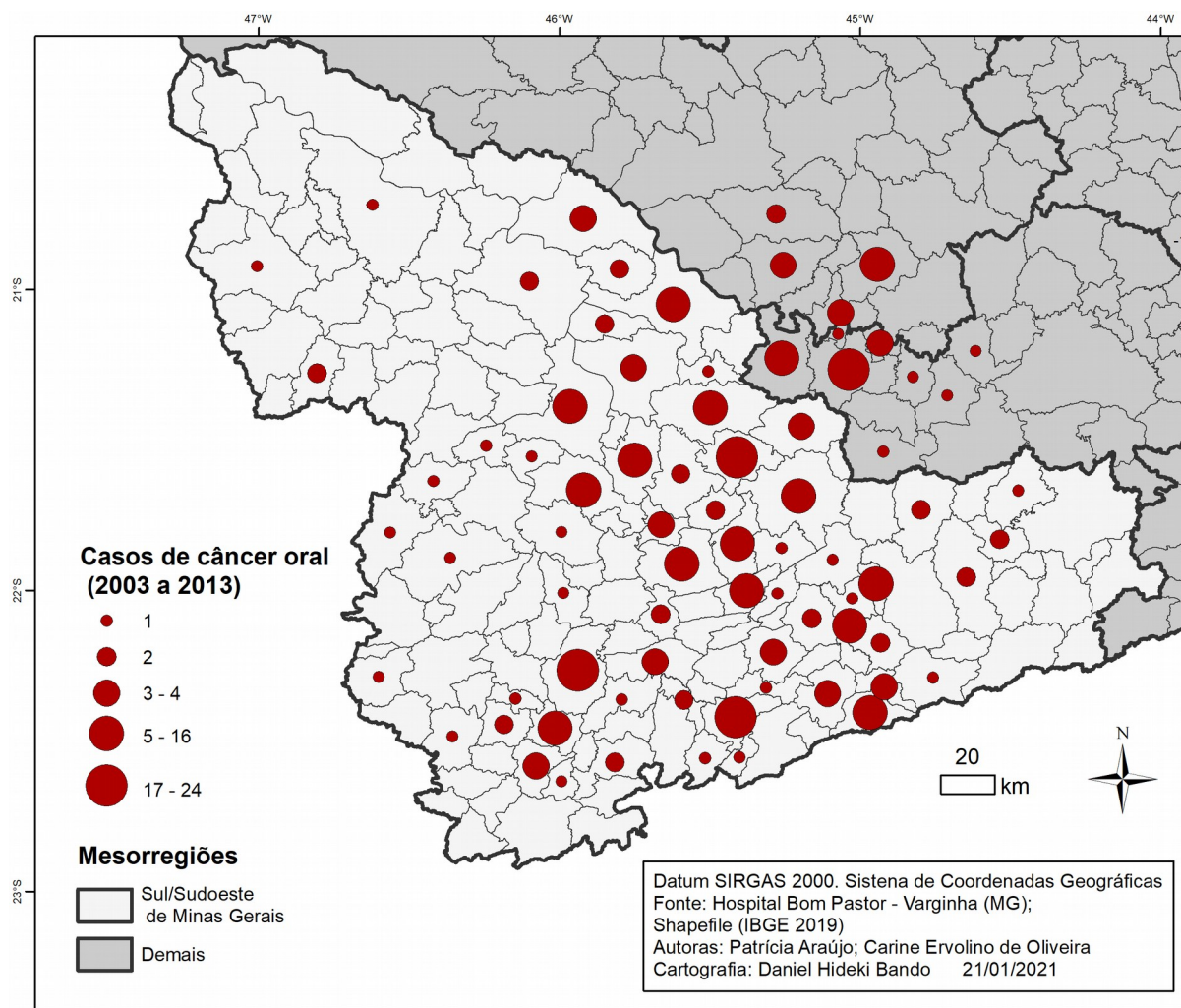
Um total de 161 municípios compõem a região Sul do Estado de Minas Gerais, sendo os pacientes com CEC oral analisados neste estudo provenientes de 74 cidades diferentes (Figura 1).

A análise espacial revelou que o município de Pouso Alegre apresentou a maior concentração de casos de CEC oral (n=24; 8,39%), seguido por Varginha, o município sede do Hospital Bom Pastor, e Lavras (n=22; 7,69%), Itajubá (n=18; 6,29%); Lambari (n=10; 3,50%); Boa Esperança (n=9; 3,15%); Alfenas, e São Gonçalo do Sapucaí, Três Corações e Três Pontas (n=8; 2,80%) respectivamente; Machado e São Lourenço (n=7; 2,45%); Caxambu e Nepomuceno (n=6; 2,10%); Campanha, Estiva, Paraguaçu, Passa Quatro, Santo Antônio do Amparo (n=5; 1,75%); Carmo da Cachoeira e Santa Rita do Sapucaí (n=4; 1,40%); Cambuí, Campo Belo, Campo do Meio, Campos Gerais, Cristina, Cordislândia, Guapé, Ijaci, Itanhandu, Perdões e Virgínia (n=3; 1,05%); Aiuruoca, Bom Repouso, Candeias, Careaçú, Carmo de Minas, Carmo do Rio Claro, Cruzília, Guaranésia, Ilícinea, Monsenhor Paulo, Paraisópolis, Piranguinho, Pouso Alto e Serranos (n=2; 0,70%)

(Figura 2). Além disso, 29 municípios apresentaram apenas 1 (0,25%) caso de CEC oral, incluindo Botelhos, Bueno Brandão, Cachoeira de Minas, Caldas, Cambuquira, Conceição do Rio Verde, Corrego Bom Jesus, Divisa Nova, Elói Mendes, Espírito Santo do Pinhal, Itamonte, Itumirim, Itutinga, Jacutinga, Jesuânia, Luminárias, Maria da Fé, Nazareno, Passos, Piranguçu, Poço Fundo, Poços de Caldas, Ribeirão Vermelho, Santana da Vargem, São Sebastião do Paraíso, São Vicente de Minas, Serrania, Soledade de Minas e Tocos do Mogi (Figura 2).



**Figura 1- A) Mapa do Estado de Minas Gerais. B) Estado de Minas Gerais segundo mesorregiões e municípios.**



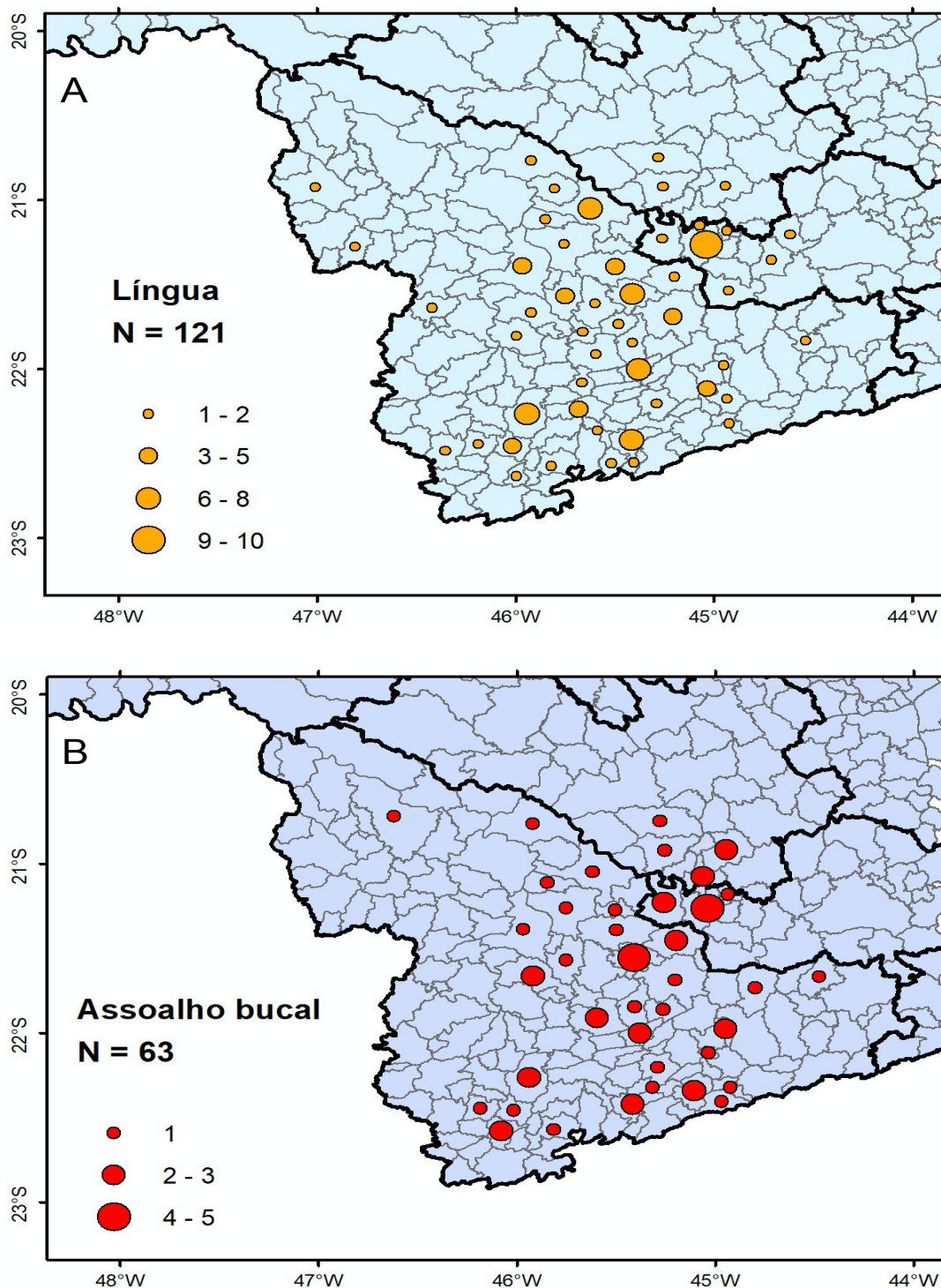
**Figura 2-** Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular oral tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, segundo o município de sua residência.

Em relação a localização anatômica, a análise de distribuição espacial revelou que a maioria dos pacientes com CEC de língua residia em Pouso Alegre (n=10; 8,26%), seguido pelos municípios Boa Esperança, Lavras e Varginha (n=8; 6,61%); Itajubá (n=7; 5,79%); Lambari e Três Corações (n=6; 4,96%); Alfenas, Paraguaçu e São Lourenço (n=4; 3,31%); Estiva, Machado, Santa Rita do Sapucaí e Três Pontas (n=3; 2,48%); Campos Gerais, Carmo da Cachoeira; Cordislândia, Nepomuceno, Serrania e São Gonçalo do Sapucaí (n=2; 1,65%) (Figura 3A). Nos demais municípios foi registrado apenas 1 caso de CEC de língua (Figura 3A).

Já os pacientes com CEC em assoalho bucal residiam em sua maioria em Lavras e Varginha (n=5; 7,94%), seguido por São Gonçalo do Sapucaí (n=4; 4,76%); Itajubá, Lambari e Pouso Alegre (n=3; 4,76%); Cambuí, Carmo da Cachoeira,



Caxambu, Nepomuceno, Perdões e Santana da Vargem (n=2; 3,17%) (Figura 3B). Nos demais municípios foi registrado apenas 1 caso de CEC de língua (Figura 3B).



**Figura 3-** Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular em língua (A) e assoalho bucal (B), tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, segundo o município de sua residência.



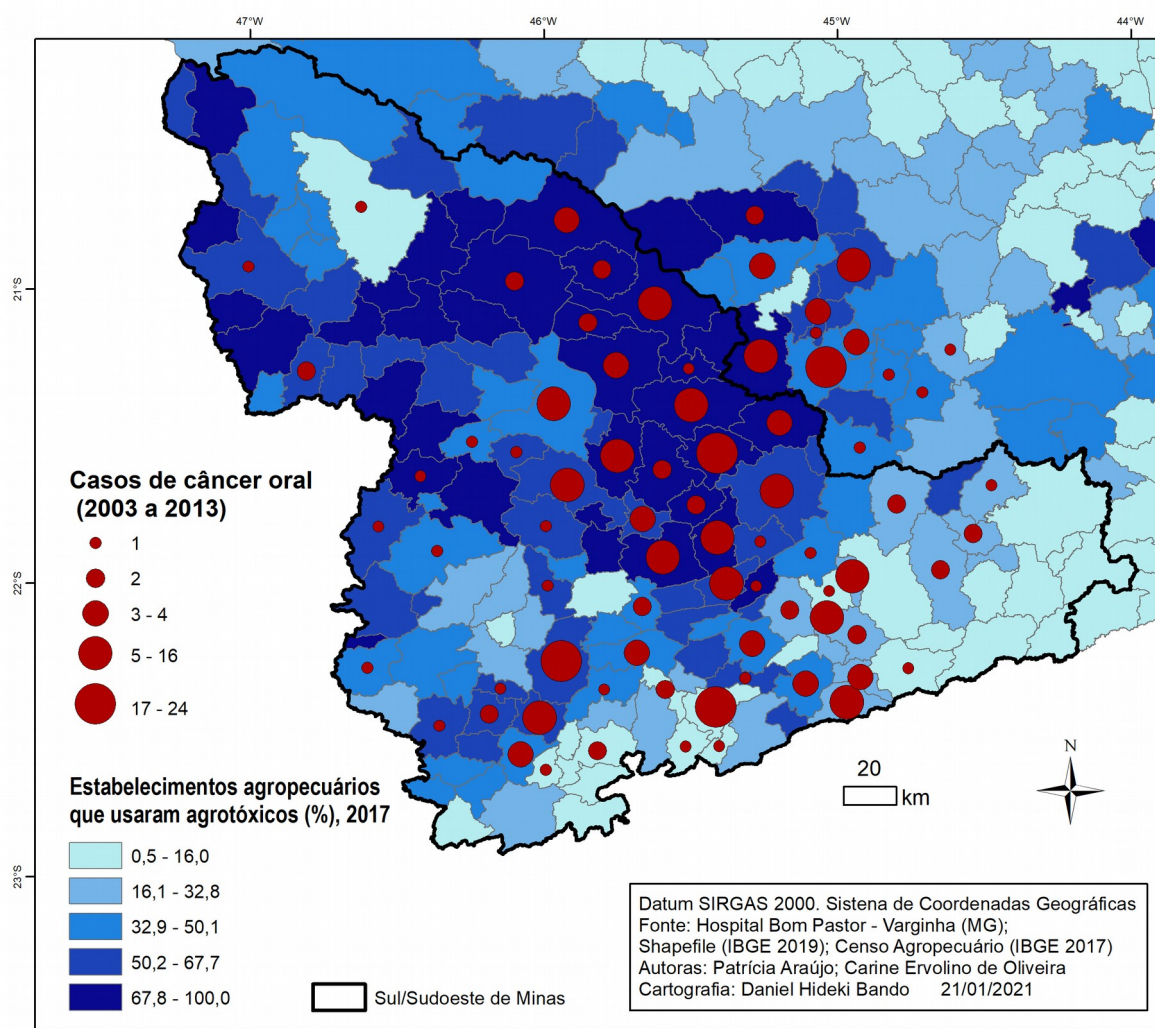
Os resultados revelaram que, com exceção de Itajubá, observou-se que as maiores concentrações de pacientes de CEC oral (17 a 24 casos) residiam em municípios com elevada porcentagem (32,9% ou mais) de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos (Figura 4).

Dentre os 15 municípios que apresentaram de 5 a 16 casos de CEC oral, foi constatado que, seis municípios (Boa Esperança, Campanha, Nepomuceno, Paraguaçu, São Gonçalo do Sapucaí e Três Pontas) registraram 67,8% ou mais estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos (Figura 4). Apenas três municípios (Caxambú, Passa Quatro e São Lourenço) apresentaram de 16,1 a 32,8% de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos (Figura 4). Os seis municípios restantes registraram 32,9% ou mais estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos (Figura 4).

Apenas o município de Itanhandu registrou uma baixa porcentagem (16,1 a 32,8%) de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos dentre aqueles que registraram 3 a 4 casos de CEC oral (Figura 4).

Dentre os 14 municípios nos quais residiam 2 pacientes com CEC oral, a metade registrou baixa porcentagem (0,5 a 32,8%) de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos (Aiuruoca, Carmo de Minas, Cruzília, Paraisópolis, Piranguinho, Pouso Alto e Serranos) (Figura 4).

Apenas 4 municípios (Botelhos, Elói Mendes, Jesuânia e Santana da Vargem) enquadraram-se na faixa máxima (67,8 a 100%) de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos dentre aqueles que registraram 1 caso de CEC oral (Figura 4). Dezoito pacientes com CEC oral residiam em municípios que registraram de 32,9 a 67,7% de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos (Figura 4).



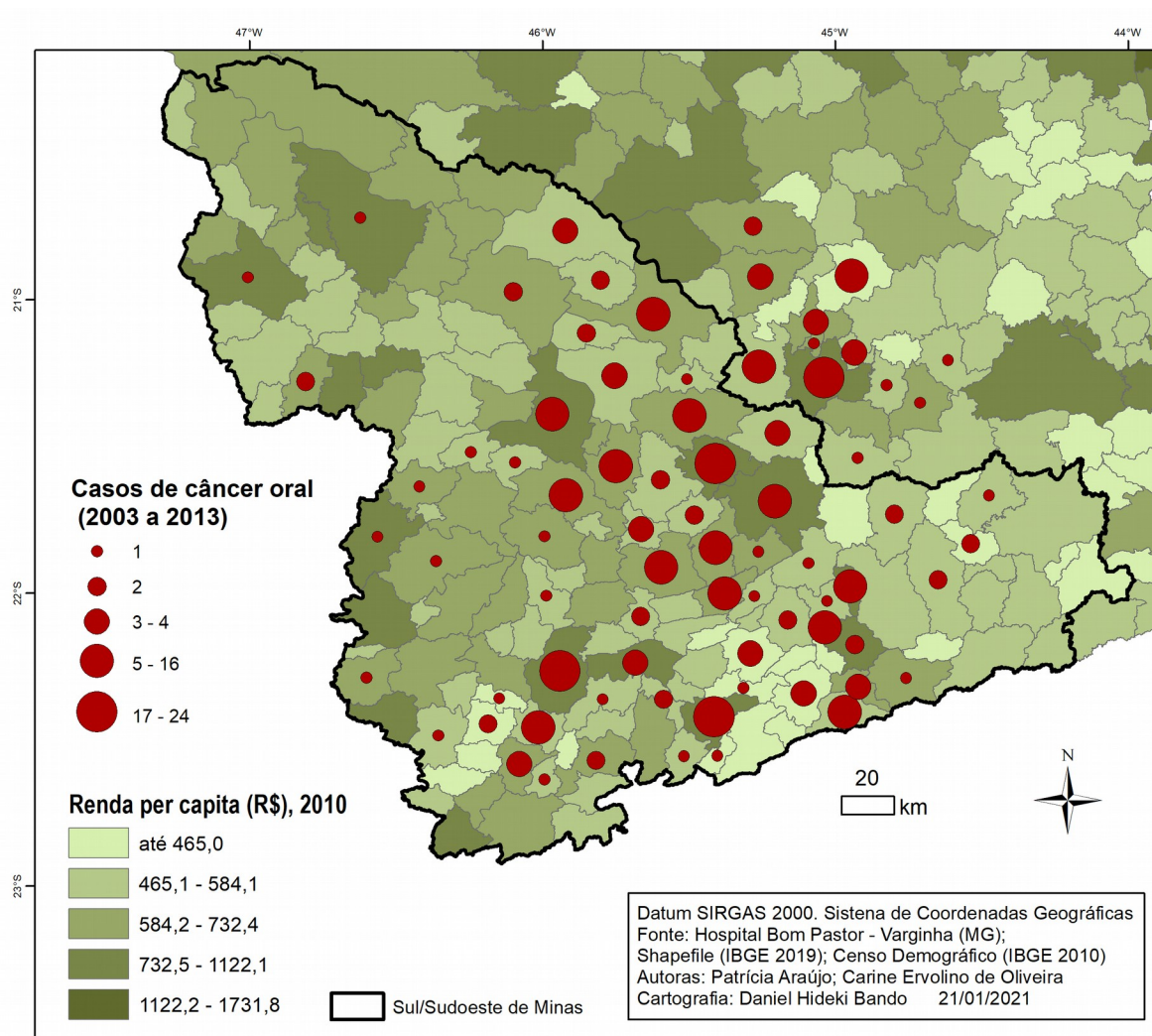
**Figura 4-** Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, de acordo com a porcentagem de estabelecimentos que usaram agrotóxicos no município.

Em todos os municípios com as maiores concentrações de pacientes de CEC oral (17 a 24 casos) a renda *per capita* foi superior a R\$ 732,50 (Figura 5).

Já dentre os municípios que registraram de 5 a 16 casos, apenas 4 (Alfenas, Três Corações, São Lourenço e Caxambú) tinham uma renda *per capita* superior a R\$ 732,50 (Figura 5).

Similarmente, nos municípios nos quais residia 1 até 4 pacientes com CEC oral a renda *per capita* inferior a R\$ 732,40 foi mais prevalente (Figura 5). Apenas em Santa Rita do Sapucaí (4 casos de CEC), Pouso Alto (2 casos de CEC), Passos

(1 caso de CEC) e São Sebastião do Paraíso (1 caso de CEC) a renda *per capita* foi superior a R\$ 732,50 (Figura 5).



**Figura 5-** Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, de acordo com a renda per capita do município.

Todos os municípios nos quais residiam o maior número de pacientes com CEC oral (17 a 24 casos) apresentaram baixa taxa de analfabetismo (até 5,3%) e alta porcentagem de indivíduos com idade  $\geq 15$  anos com segundo ciclo do fundamental completo (53,0 a 68,8%) (Figura 6A-B).

Uma elevada taxa de analfabetismo (7,6% ou mais) foi constatada na maioria dos municípios com de 5 a 16 casos de CEC oral (Boa Esperança, Três Pontas, São Gonçalo do Sapucaí, Machado, São Lourenço, Nepomuceno, Campanha, Estiva, Santo Antônio do Amparo) (Figura 6A). Nestes municípios, com exceção de Três

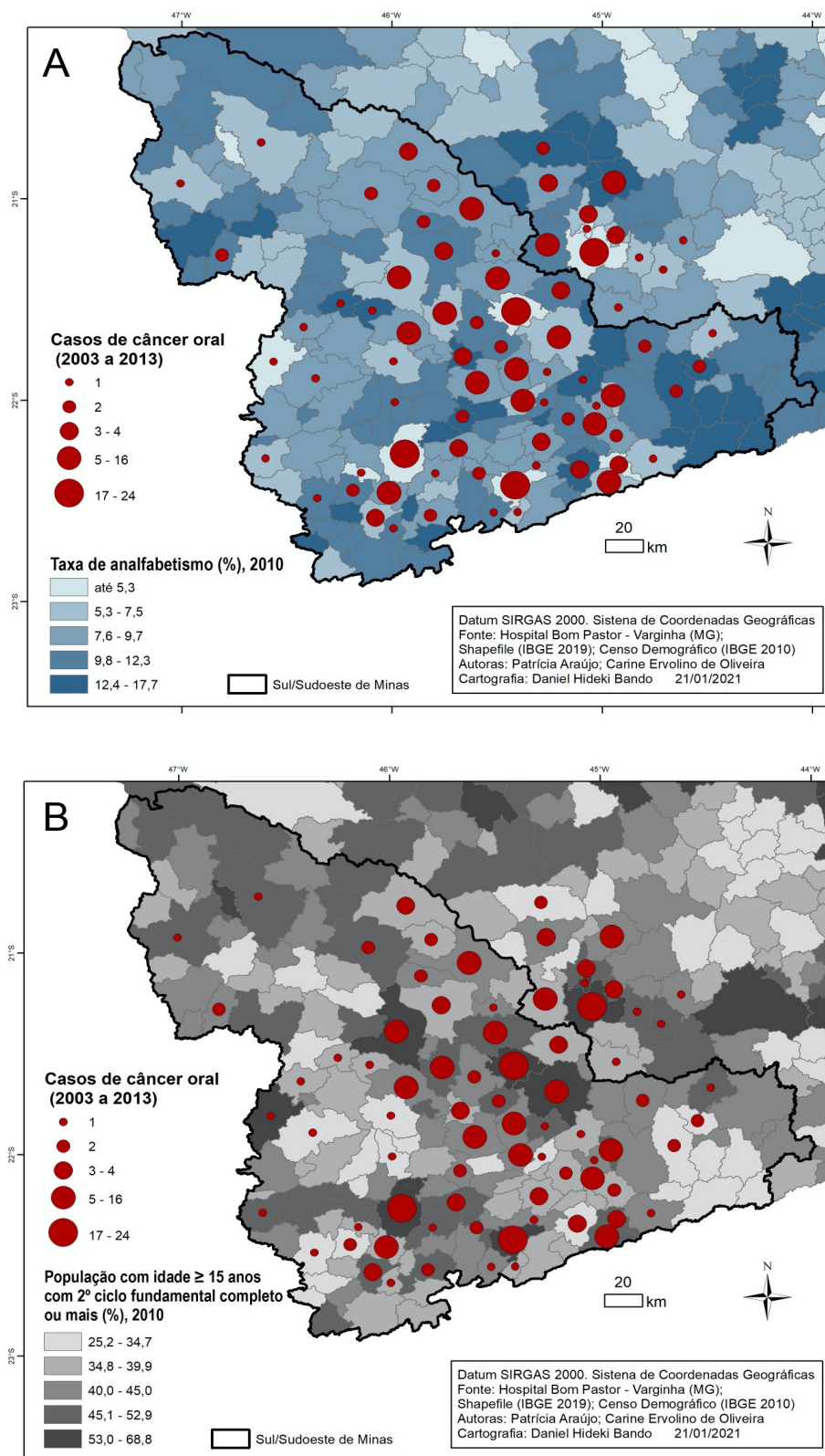
Pontas, observou-se uma porcentagem  $\leq 40\%$  de indivíduos com segundo ciclo do fundamental completo (Figura 6B). Por outro lado, uma baixa taxa de analfabetismo ( $\leq 7,5\%$ ) e uma alta porcentagem ( $\geq 40\%$ ) de indivíduos com segundo ciclo do fundamental completo foi observada nos municípios restantes (Lambari, Alfenas, Três Corações, Caxambu, Paraguaçu e Passa Quatro) (Figura 6A-B).

Similarmente, a maioria dos municípios que registraram 3 a 4 casos de CEC oral ( $n=8$ , Carmo da Cachoeira, Santa Rita do Sapucaí, Campo do Meio, Campos Gerais, Cristina, Cordislândia, Guapé e Virgínia) apresentaram elevada taxa de analfabetismo (7,6% ou mais) e, baixa porcentagem de indivíduos com idade  $\geq 15$  anos com segundo ciclo do fundamental completo (45% ou menos) (Figura 6A-B). Apenas o município de Itanhandú revelou uma taxa de analfabetismo de até 5,3%, porém com apenas 40 a 45% de indivíduos com segundo ciclo do fundamental completo (Figura 6A-B).

Todos os municípios que registraram 2 casos de CEC oral apresentaram taxa de analfabetismo superior a 7,6% e prevalência de indivíduos com idade  $\geq 15$  anos com segundo ciclo do fundamental completo inferior a 53% (Figura 6A-B).

Dentre os municípios onde residia apenas 1 paciente com CEC oral, houve um predomínio de elevada taxa de analfabetismo (superior a 7,6%), sendo que apenas 3 (Poços de Caldas, Ribeirão Vermelho e Tocos de Mogi) enquadraram-se na faixa mínima (até 5,3% de analfabetos) (Figura 6A). Por outro lado, a maioria dos municípios ( $n=18$ ) registraram mais de 40% de indivíduos com idade  $\geq 15$  anos com segundo ciclo do fundamental completo (Figura 6B).





**Figura 6-** Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, de acordo com a porcentagem da taxa de analfabetismo (A) e da população com

idade  $\geq 15$  anos com segundo ciclo fundamental completo ou mais (B) no município.

Os municípios com as maiores concentrações de pacientes de CEC oral (17 a 24 casos) enquadraram-se na faixa máxima de expectativa de vida (71,1 a 78,2 anos), sendo que Pouso Alegre e Varginha apresentaram de 12,2 a 16,4% da população com 60 anos ou mais e, Lavras e Itajubá de 16,5 a 19,0% (Figura 7A-B).

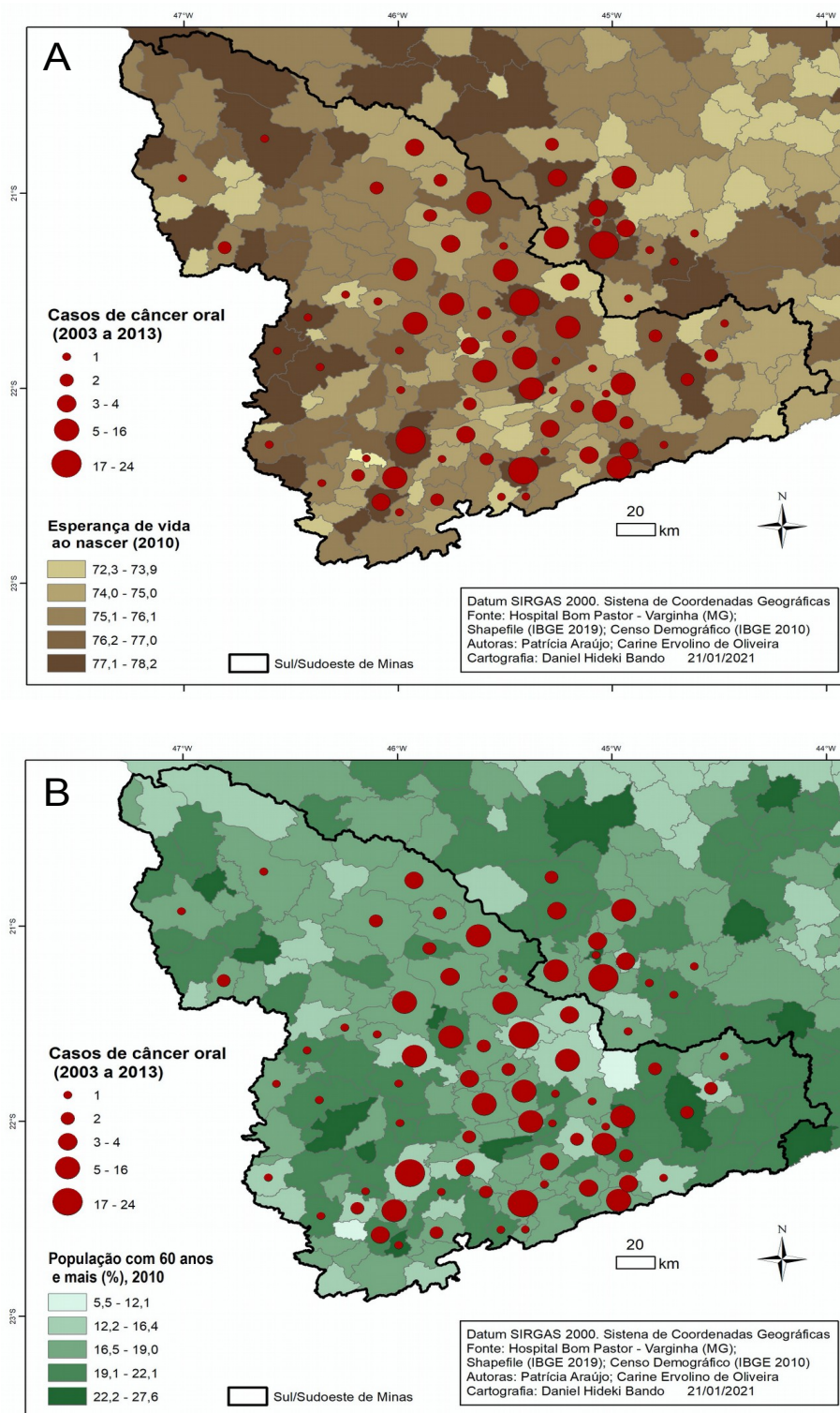
Com exceção de Nepomuceno e Santo Antônio do Amparo (expectativa de 74,0 a 75,0 anos), todos os demais municípios que registraram de 5 a 16 casos de CEC apresentaram uma expectativa de vida superior a 75,1 anos (Figura 7A-B). A maioria dos municípios desta categoria (Lambari, Boa Esperança, Alfenas, Três Pontas, São Gonçalo do Sapucaí, São Lourenço, Nepomuceno, Campanha, Estiva, Passa Quatro e Santo Antônio do Amparo) também apresentaram cerca de 16,5 a 19% da população com 60 anos ou mais (Figura 7B). Uma maior porcentagem de indivíduos idosos foi constatada apenas nos municípios de Caxambu e Paraguaçu (Figura 7B).

Houve um ligeiro predomínio de expectativa de vida inferior a 75 anos nos municípios que registraram de 3 a 4 casos de CEC oral (Carmo da Cachoeira, Santa Rita do Sapucaí, Campo do Meio, Campos Gerais, Cordislândia e Virgínia) (Figura 7A). Em adição, 10 municípios (Cambuí, Campo Belo, Campo do Meio, Campos Gerais, Cristina, Cordislândia, Guapé, Itanhandú, Perdões e Virgínia) desta categoria apresentaram uma porcentagem de indivíduos com 60 anos ou mais superior a 16,5% (Figura 7B).

Dentre os 14 municípios nos quais residiam 2 pacientes com CEC oral, nove registraram uma expectativa de vida superior a 75,1 anos (Figura 7A). E a maioria (n=11) desses municípios apresentaram uma porcentagem de indivíduos com 60 anos ou mais superior a 16,5% (Figura 7B).

Um predomínio de municípios (n=18; Botelhos, Bueno Brandão, Caldas, Cambuquira, Córrego Bom Jesus, Elói Mendes, Itamonte, Itumirim, Itutinga, Jacutinga, Maria da Fé, Passos, Poço Fundo, Poços de Caldas, Ribeirão Vermelho, Santana da Vargem, São Sebastião do Paraíso e São Vicente de Minas) com expectativa de vida superior a 75,1 anos também foi observado dentre aqueles que registraram apenas 1 caso de CEC oral (Figura 7A). Com exceção dos municípios de Carmo da Cachoeira, Santa Rita do Sapucaí e Itamonte, em todos os demais que

apresentaram apenas 1 caso de CEC oral constatou-se uma prevalência de indivíduos idosos superior a 16,5% (Figura 7B).



**Figura 7-** Distribuição espacial proporcional de pacientes com carcinoma espinocelular tratados no Hospital Bom Pastor no período de 2003 a 2013, de acordo

com a esperança de vida ao nascer (A) e porcentagem da população com 60 anos ou mais (B) no município.



## 6 DISCUSSÃO

Ao longo do período de análise de dados foi se suma importância compreender as questões que se desenvolveram ao longo do processo de estudo. Sendo assim, é necessário compreender as questões envolvidas no mesmo.

Em concordância com as estatísticas do INCA, nossos resultados evidenciaram um aumento da incidência de CEC oral ao longo do período analisado (INCA, 2020). A maioria dos pacientes avaliados foram homens, leucodermas e na sétima década de vida, que relataram não ser tabagistas ou etilistas. Esses resultados contrariam estudos que relatam que o tabagismo e o etilismo representam os principais fatores de risco para o CEC oral, e que cerca de 90% dos pacientes relatam seu consumo sinérgico (CAO *et al.*, 2016; RIVERA, 2015). Com a diminuição do uso de tabaco nos Estados Unidos, pesquisadores esperavam uma redução na incidência do CO, contudo, no período de 2007 a 2016, constatarem um aumento do número de casos em localizações específicas como base da língua, língua anterior, gengiva e orofaringe (ELLINGTON *et al.*, 2020). Neste contexto, os autores sugerem que, tal achado possa estar relacionado a infecção pelo HPV, fator de risco reconhecidamente associado ao câncer de orofaringe (ELLINGTON *et al.*, 2020).

De fato, observamos que a orofaringe foi a terceira localização mais prevalente em nossos resultados. Contudo, o HPV está relacionado apenas ao CEC de orofaringe e, portanto, não fundamentaria a elevada frequência de câncer em outras regiões desse órgão ou mesmo no assoalho bucal como observamos (SANTOS, HARVEY, 2016). Rodrigues, *et al.*, (2020) corroboram nossos resultados e relatam a maior prevalência de tumores na língua e assoalho bucal, ressaltando que têm um prognóstico pior do que em outros locais da cavidade oral devido à sua resposta incompleta às estratégias de tratamento que, resultam em baixa taxa de sobrevivência (RODRIGUES *et al.*, 2020).

A proporção tumores com dimensões menores (T1 e T2) e maiores (T3 e T4) foi similar, contudo, houve um predomínio de pacientes com estadiamento clínico tardio (III e IV). Estes dados refletem que, independentemente da acessibilidade da cavidade oral durante o exame clínico, o CEC oral é diagnosticado em estágios avançados; o que também se deve a erros associados ao diagnóstico e, a ignorância do paciente e/ ou do profissional que, refletirão diretamente na redução

das chances de sobrevivência (MARKOPOULOS, 2012; RIVERA *et al.*, 2014). Um dos grandes dificultadores, do presente trabalho foi a ausência de diversas informações. Isto pode estar associado, em virtude dos prontuários ainda não serem eletrônicos e em muitos casos os pacientes, levam os resultados de seus exames e biopsias para as consultas e estes não são anexados ou transcritos para os prontuários.

Dentre outras características anatomopatológicas, um importante parâmetro diretamente relacionado ao diagnóstico tardio é a ocorrência de metástases nos linfonodos cervicais, no entanto, a falta de registro dessa informação na maioria dos prontuários foi significativa. Existem relatos de que as metástases de CEC oral quando presentes, ocorrerão nos linfonodos cervicais em aproximadamente 80% dos pacientes (SHAH, GIL, 2009).

No entanto, Irane (2016) relata que, este dado pode estar subestimado uma vez que, na maioria tumores de língua e assoalho bucal, que juntos correspondem a mais de 50% dos tumores da cavidade oral, as metástases ocultas, isto é, que não são detectadas clinicamente ou com o auxílio de um exame de imagem, são frequentes (encontradas em 20 a 30% dos pacientes), dificultando o manejo e prognóstico, refletindo a escassez de marcadores de prognóstico que possibilitariam um tratamento mais adequado desses pacientes (CHUNG *et al.*, 2010; IRANI, 2016).

A ausência de informações acerca da ocorrência ou não de metástases linfonodais representou uma grande limitação para determinação do prognóstico de pacientes com CEC oral. Problemas relacionados a falta de qualidade do registro de informações em prontuários devido à ausência de informações básicas, bem como o registro de forma incoerente e inadequada já foram relatados previamente (ALVES *et al.*, 2015; PAVÃO *et al.*, 2011; SILVA, TAVARES-NETO, 2007). O prontuário é um documento único, que, quando devidamente preenchido, possui todas as informações referentes às condições, situações e fatos sobre a saúde e o atendimento prestado ao paciente no serviço de saúde, seja este realizado por qualquer profissional. Além de possuir caráter sigiloso, legal e científico, o prontuário possibilita a comunicação entre os membros da equipe de saúde e a continuidade da assistência prestada, bem como subsidia a gestão, o ensino e a pesquisa em saúde (ALVES *et al.*, 2015; SILVA, TAVARES-NETO, 2007). Assim, torna-se evidente que se não houver mudanças substanciais na precisão de preenchimento e registro de informações em prontuários médicos, certamente ocorrerão reflexos

negativos sobre as áreas de ensino e de pesquisas retrospectivas como a realizada neste estudo, comprometendo o desenvolvimento e aperfeiçoamento do sistema de saúde e da assistência aos pacientes (PAVÃO *et al.*, 2011; SILVA, TAVARES-NETO, 2007).

A análise da distribuição espacial dos pacientes tratados no Hospital Bom Pastor revelou que estes pacientes residiam em 74 municípios, evidenciando a dimensão da importância desse hospital no enfrentamento do CEC oral na região Sul de Minas Gerais. As maiores concentrações de pacientes residiam nos municípios de Varginha, sede do referido hospital, assim como em municípios relativamente próximos incluindo Lavras, Pouso Alegre e Itajubá à 106, 124 e 177 quilômetros de distância, respectivamente.

A maioria dos pacientes com CEC de língua e assoalho bucal residia em Lavras e Varginha. E elevada prevalência de lesões em língua também foi detectada em Boa Esperança, Itajubá, Lambari e Pouso Alegre. Com uma população estimada de 104.783 habitantes, Lavras tem como destaque o setor agropecuário especialmente pela produção de café e leite, apesar da presença de outras culturas agrícolas (soja, milho e feijão) e da criação de gado de corte (IBGE, 2020). Já Varginha possui uma população estimada de 136.602 habitantes, Varginha representa um dos principais centros de comércio e produção de café do Brasil e do mundo (IBGE, 2020).

Em 2015 foi estimado um consumo de 52.731.202 litros de agrotóxico no Estado de Minas Gerais, onde o cultivo de café representa a terceira lavoura agrícola mais predominante (PIGNATI *et al.*, 2017). A exposição a substâncias químicas (agrotóxicos) em regiões de média e alta produção agrícola tem sido apontada como potenciais fatores causais de cânceres, uma vez que a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015) tem classificado os agrotóxicos frequentemente utilizados nas lavouras como potencialmente cancerígenos, como por exemplo, o glifosato (GUYTON *et al.*, 2015).

Apesar da limitação associada ao não registro dos agrotóxicos utilizados, nossas análises revelaram que, com exceção de Itajubá, os municípios com maior proporção de pacientes (17 a 24) com CEC oral apresentaram alta porcentagem de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos. Com exceção do grupo de municípios onde residiam 2 pacientes com CEC oral, onde 50% registraram baixa

proporção de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos, em todos os demais grupos (4 a 16 casos ou 1 caso) houve elevada frequência de utilização dessas substâncias químicas. Os responsáveis pela maioria dos estabelecimentos onde houve utilização de agrotóxicos declararam que não receberam orientação técnica e, em cerca de 20% das propriedades não se utilizava nenhum equipamento de proteção individual (IBGE, 2020). Cerca de 80% dos produtores rurais tinham baixa escolaridade, declarando ter ensino fundamental incompleto (1º grau) ou nível de instrução menor. Como as orientações de uso de agrotóxicos que acompanham estes produtos são de difícil entendimento, o baixo nível de escolaridade, está entre os fatores socioeconômicos que potencializam o risco de intoxicação individual e ambiental (IBGE, 2020).

As análises acerca da distribuição espacial do uso de agrotóxicos e dos agravos à saúde evidenciaram que, conforme aumenta o consumo de agrotóxicos, cresce também o coeficiente médio da intoxicação aguda, subaguda (malformação fetal) e crônica (câncer infanto-juvenil) (PIGNATI *et al.*, 2017). Além disso, uma forte associação entre a exposição a agrotóxicos organoclorados e a ocorrência de carcinoma hepatocelular foi observada na Califórnia por meio de um sistema de informação geográfica (VOPHAM, *et al.*, 2015). Sendo esta relação entre o carcinoma hepatocelular e agrotóxicos corroborada em um estudo geoepidemiológico realizado na ilha de Creta, na Grécia (SIFAKI-PISTOLLA *et al.*, 2016).

A forte influência de fatores socioeconômicos na etiologia do CO é evidenciada pela elevada frequência de diagnósticos em estágios avançados em países em desenvolvimento, ao contrário de países desenvolvidos, nos quais os estágios mais prevalentes são I e II (DANTAS *et al.*, 2016). Pois, acredita-se que quanto menor o grau de escolaridade, menor as chances destes pacientes procurarem um profissional e em alguns casos, estes estão residindo em locais de difícil acesso a saúde (PIGNATI *et al.*, 2017). De fato, o predomínio de lesões em estágios avançados de nossa casuística poderia ser um reflexo da falta de recursos financeiros e da baixa escolaridade na região. Com exceção dos municípios de Pouso Alegre, Varginha, Lavras, Itajubá, Alfenas, Três Corações, São Lourenço, Caxambú, Santa Rita do Sapucaí, Pouso Alto, Passos e São Sebastião do Paraíso, uma baixa renda *per capita* foi registrada em todos os 62 restantes onde residiam pacientes com CEC oral.

Nossas análises revelaram baixas taxas de analfabetismo e de indivíduos com idade  $\geq 15$  anos que não completaram o segundo ciclo do fundamental nos municípios com maior concentração de pacientes com CEC oral (Pouso Alegre, Varginha, Lavras e Itajubá). Contudo, nos demais municípios observou-se uma elevada proporção de analfabetos. Sendo que, apenas os municípios onde residia apenas 1 paciente com CEC oral a taxa de indivíduos que não completaram o segundo ciclo do fundamental foi baixa. Corroborando nossos resultados, a análise retrospectiva de 573 prontuários de pacientes com CO do Hospital Haroldo Juaçaba, no Ceará, também revelou que a maioria dos pacientes possuía ensino fundamental incompleto ou era analfabeta (DANTAS *et al.*, 2016). E o tipo histológico, o estágio do tumor e o baixo grau de escolaridade influenciaram significativamente a sobrevida (DANTAS *et al.*, 2016). Assim, nossos resultados nos permitem especular que o fator socioeconômico afeta a consciência e o conhecimento sobre o CO e, por sua vez, o diagnóstico em estágio avançado, ressaltando a influência das desigualdades sociais na etiologia do CO.

A predileção do CEC oral por pacientes idosos foi constatada em nossa casuística. No entanto, observamos que estes pacientes residiam em municípios com expectativa de vida elevada e reduzida proporção de indivíduos idosos (60 anos ou mais). Considerando que as evidências epidemiológicas mostram que a incidência CEC oral aumenta com a idade, ressalta-se a necessidade de educação e conscientização de pacientes e profissionais de saúde, bem como do planejamento georreferenciado dos recursos em saúde como medida preventiva ao aumento da incidência e/ ou mortalidade pela doença com o envelhecimento da população desta região.

## 7 CONCLUSÕES

Com base nos resultados apresentados, pode-se concluir que:

- Houve um aumento na incidência de CEC oral no Sul de Minas Gerais, no período de 2003 a 2013;
- A maioria dos pacientes era do sexo masculino, leucodermas, na sétima década de vida e tabagistas;
- Houve um predomínio de pacientes diagnosticados em estágios avançados (III e IV);
- A língua foi a localização mais frequente, seguida por assoalho bucal, orofaringe, palato, lábio, rebordo alveolar, mucosa jugal e gengiva;
- Embora tenha se detectado um discreto predomínio de casos com margens cirúrgicas livres e, invasão vascular e perineural ausentes, a falta de informações anatomopatológicas, bem como acerca da presença de metástase linfonodal, foi uma característica marcante em muitos prontuários;
- Os pacientes com CO residiam em 74 municípios dos 161 que compõem a região Sul de Minas Gerais;
- Os municípios de Pouso Alegre, Varginha, Lavras e Itajubá apresentaram as maiores concentrações de pacientes com CO;
- A maioria dos pacientes com lesões localizadas em língua e no assoalho bucal residia em Lavras e Varginha;
- Com exceção de Itajubá, os municípios nos quais residiam os pacientes com CO apresentaram alta porcentagem de estabelecimentos que admitiram usar agrotóxicos;
- Pouso Alegre, Varginha, Lavras e Itajubá foram as exceções dentre os 74 municípios onde residiam os pacientes com CO pois, apresentaram elevada renda per capita, baixa porcentagem de analfabetos e de indivíduos que não completaram o segundo ciclo do fundamental;
- Uma elevada expectativa de vida e reduzida proporção de indivíduos idosos foi observada nos municípios em que residiam a maioria dos pacientes com CO.

## REFERÊNCIAS

- ALMANGUSH, A.; *et al.* A simple novel prognostic model for early-stage oral tongue cancer. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Inglaterra, v. 44, n.2, p.143-50, feb. 2015.
- ALMANGUSH, A.; *et al.* Prognostic biomarkers for oral tongue squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Cancer. Advance**. Inglaterra, Online Publication: 27 jul. 2017.
- ALVES, M.A.; SZPILMAN, A.R.M.; POTON, W.L. Avaliação do registro médico nos prontuários de um ambulatório de ensino, Vila Velha, ES. **Rev Bras Pesq Saúde**, São Paulo, v. 17, n. 3, p.69-77, 2015.
- ANBUMANI, S.; MOHANKUMAR, M. N. Cytogenotoxicity assessment of monocrotophos and butachlor at single and combined chronic exposures in the fish 97 Catlacatla (Hamilton). **Environmental Science Pollution Research**, Inglaterra, Reino Unido, v. 22, p. 4964- 76, 2015.
- AULUCK, A.; *et al.* Socio-economic deprivation: a significant determinant affecting stage of oral cancer diagnosis and survival. **BMC Cancer**, Reino Unido, v. 16, p. 569, 2016.
- BALERMPAS, P.; *et al.* Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. **British Journal of Cancer**, Inglaterra, v. 110, n. 2, p. 501-509, 2014.
- BEURET, C. J.; ZIRULNIK, F.; GIMENEZ, M. S. Effect of the Herbicide Glyphosate on Liver Lipoperoxidation in Pregnant Rats and their Fetuses. **Reproductive Toxicology**, Holanda, v. 19, p. 501-504, 2005.
- BRASIL, V. L. M.; *et al.* Pesticides as risk factors for head and neck cancer: A review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Holanda, v. 47, n. 7, p. 641-651, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento e Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. **Relatório Nacional de Populações Expostas a Agrotóxicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRENNAN, P.; *et al.* Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer. **Am J Epidemiology**, Holanda, v.159, p. 1-16. 2004.

CANDOTTO, V.; *et al.* HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. **ORAL & Implantology**, Inglaterra, v. 10, n. 3, p. 209, 2017.

CAO, W.; *et al.* Reformed smokers have survival benefits after head and neck cancer. **Br J Oral Maxillofac Surg**, São Paulo, v.54, p. 818-825, 2016.

CASTRO, P. H. de S.; *et al.* Epidemiology and georeferencing of squamous cell carcinoma cases and their relationship with pesticides. **RGO-Revista Gaúcha de Odontologia**, Goiás, v. 64, n. 2, p. 124-131, 2016.

CHERAGHLOU, S.; *et al.* Changing prognosis of oral cancer: An analysis of survival and treatment between 1973 and 2014. **Laryngoscope**, Estados Unidos da América, v. 28, p.2762-2769, 2018.

CHING-CHIH, L.; *et al.* Prognostic performance of a new staging category to improve discrimination of disease-specific survival in nonmetastatic oral cancer. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg**, Inglaterra, v. 143, p. 395-402, 2017.

CHOUDHARI, S.K.; *et al.* Oxidative and antioxidative mechanisms in oral cancer and precancer: a review. **Oral Oncol**, Inglaterra, v. 50, p.10-18, 2014.

CHUNG, M.K.; *et al.* Correlation between lymphatic vessel density and regional metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. **Head Neck**, Holanda, v. 32, n. 4, p. 445-51, Apr, 2010.



CONWAY, D. I.; *et al.* Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. **International journal of cancer**, Reino Unido, v. 122, n. 12, p. 2811-2819, 2008.

CONWAY, D. I.; PURKAYASTHA, M.; CHESTNUTT, I. G. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. **British Dental Journal**, Inglaterra, v.225, n. 9, nov. 2018.

CRAMER, J.D.; *et al.* The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. **Nat Rev Clin Oncol**, Inglaterra, v. 16, p. 669–683, p. 2019.

DAHER, G. C. de A.; PEREIRA, G. de A.; OLIVEIRA, A. C. D.'Arelli. 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. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 11, p. 584-596, 2008.

DANTAS, T. S.; *et al.* Influence of educational level, stage, and histological type on survival of oral cancer in a Brazilian population: a retrospective study of 10 years observation. **Medicine**, São Paulo, v. 95, n. 3, 2016.

DASANAYAKE, A. P.; SILVERMAN, A. J.; WARNAKULASURIYA, S. Maté drinking and oral and oro-pharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Oral oncology**, Reino Unido, v. 46, n. 2, p. 82-86, 2010.

DE SILVA, R. K.; *et al.* A model to predict nodal metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. **Plos One**, Reino Unido, v. 13, n.8, p. e0201755, 2018.

DIAO, P.; *et al.* Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma after curative resection. **J Transl Med**, São Paulo, v. 16, p. 365, 2018.

DOLAN, N.; *et al.* Tumor necrosis factor alpha secreted from oral squamous cell carcinoma contributes to cancer pain and associated inflammation. **Pain**, Reino Unido, v. 158, n. 12, p. 2396, 2017.

ELLINGTON, T. D.; *et al.* Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx - United States 2007-2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, Holanda, v. 69(15), p. 433-438, doi:10.15585/mmwr.mm6915a1, abr. 2020.

FALAKI, F.; *et al.* Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma of young patients in Mashhad, Iran: a retrospective study and review of literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Holanda, v. 16, n. 4, p. 473-7, jul, 2011.

FARIA, T. A.; *et al.* Metformin increases PDH and suppresses HIF-1 $\alpha$  under hypoxic conditions and induces cell death in oral squamous cell carcinoma. **Oncotarget**, Reino Unido, v. 7, n. 34, p. 55057, 2016.

FENG, J. F.; HUANG, Y.; LIU, J.S. Combination of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio a useful predictor of postoperative survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. **Onco Targets and Therapy**, Holanda, v. 6, p. 1605–12, nov. 2013.

GLOBOCAN sources and methods. **Int J Cancer**, Reino Unido, v.144(8), p.1941- 53, 2019.

GOOSSENS, N.; *et al.* Cancer biomarker discovery and validation. **Transl Cancer Res**, Holanda, v.4(3), p. 256–269, jun. 2015.

GUYTON, K. Z.; *et al.* International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, IARC, Lyon, France. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. **Lancet Oncol**, Holanda, v.16(5), p. 490-1, may.2015.

HAINAUT, P.; *et al.* Targeting the hallmarks of cancer: towards a rational approach to next-generation cancer therapy. **Curr Opin Oncol**. Reino Unido, v. 25, n. 1, p. 50-1, 2013.

HALAZUN, K.J.; *et al.* Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Annals of Surgery**, Holanda, v. 250, n. 1, p. 141-51, jul. 2009.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, Irlanda, v. 44, n. 5, p. 646-674, 2011.

HOWARD, L. A.; *et al.* CYP2E1\_1D regulatory polymorphism: association with alcohol and nicotine dependence. **Pharmacogenetics**, Reino Unido, v.13, p. 321–328. 2003.

IARC. International Agency for Research on Cancer. **2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid**. Estados Unidos da América, 2015.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Portal de mapas**. Brasil. 2020.

IDOS, G. E.; *et al.* The Prognostic Implications of Tumor Infiltrating Lymphocytes in oral cancer. **Scientific reports**, Brasil, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **ESTIMATIVA DE NOVOS CASOS**. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/relatorio\\_cancer\\_de\\_boca\\_2020\\_0.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/relatorio_cancer_de_boca_2020_0.pdf). Acesso em: 15 de jan. 2021.

IRANI, S. Distant metastasis from oral cancer: A review and molecular biologic aspects. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, Reino Unido, v. 6, n. 4, p. 265- 71, 2016.

JAILLON, S.; *et al.* Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. **Nature Reviews Cancer**, Holanda, v. 20, n. 9, p. 485-503, 2020.

JIANG, X.; *et al.* Tobacco and oral squamous cell carcinoma: A review of carcinogenic pathways. **Tob Induc Dis**, Holanda, v.12, p.17:29, Apr. 2019.

KANG, M.; *et al.* Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. **J Cancer Res Ther**, Reino Unido, v. 12, n. 2, p. 458-63, 2015.

KELNER, N.; *et al.* Activin A immunoexpression as predictor of occult lymph node metastasis and overall survival in oral tongue squamous cell carcinoma. **Head Neck**, Holanda, v. 3, n.4, p.479-486, 2015.

KUMAR, A.; SRIVASTAVA, U. Role of routine laboratory investigations in preoperative evaluation. **J Anaesthesiol Clin Pharmacol**, Reino Unido, v. 27, n. 2, p. 174-9, Apr, 2011.

LEE, Y. H.; *et al.* Validation of the University of Washington Quality of Life Chinese Version (UWQOL-C) for Head and Neck Cancer Patients in Taiwan. **J Formos Med Assoc**, Holanda, v.16, n.4, p.1115-21, 2017.

LIU, F.; *et al.* Prognostic significance of peripheral blood-derived neutrophil/lymphocyte ratio in patients with digestive cancer. **J Cell Physiol**. Reino Unido, v. 29, 2019.

LUPATO, V.; *et al.* Prevalence and Determinants of Oral Human Papillomavirus Infection in 500 Young Adults from Italy. **Plosone**, Holanda, v. 12, n. 1, p. 1-13, jan. 2017.

LYDIATT, W. M.; *et al.* Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. **CA: a cancer journal for clinicians**, Irlanda, v. 67, n. 2, p. 122-137, mar. 2017.

MALIK, A.; *et al.* Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic markers in oral cavity cancers. **Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology**, Holanda, v. 40, n. 1, p. 94, 2019.

MARKOPOULOS, A. K. Role of human papillomavirus in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma. **World J Exp Med**, Reino Unido, v. 2, n. 4, p. 65-9, 2012.

MARSH, D.; *et al.* Stromal features are predictive of disease mortality in oral cancer patients. **The Journal of Pathology**, Reino Unido, v. 223, n. 4, p. 470-81, mar, 2011.

MASUCCI, M. T.; *et al.* Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. Holanda, **Frontiers in Oncology**, v. 9, nov. 2019.

MES, S.W.; *et al.* Prognostic modeling of oral cancer by gene profiles and clinicopathological co-variables. Holanda, **Oncotarget**, v. 8, n.35, p. 59312-59323, aug. 2017.

MIZUMOTO, A.; *et al.* Molecular Mechanisms of Acetaldehyde-Mediated Carcinogenesis in Squamous Epithelium. **Int J Mol Sci**, Reino Unido, v. 18, n.9, p.1943, Set. 2017.

MONGAN, N. P.; GUDAS; L. J. Diverse actions of retinoid receptors in cancer prevention and treatment. **Differentiation**, Reino Unido, v. 75, p. 853-870, 2007.

MOODY, C.; LAIMINS, L. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nat Rev Cancer**, Holanda, v. 10, p. 550–560, 2010.

MORSE, D. E.; *et al.* Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. **Cancer Causes & Control**, Reino Unido, v. 18, n. 9, p. 919-929, 2007.

NÉMETH, T.; *et al.* Neutrophils as emerging therapeutic targets. **Nature Reviews Drug Discovery**, Holanda, v. 19 p. 1-23, Abr. 2020.

O'CONNOR, J.; *et al.* Imaging biomarker roadmap for cancer studies. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 14, p. 69–186, 2017.

OGDEN, G. Alcohol and mouth cancer. **Br Dent J**, Brasil, v. 225, p. 880–883, 2018.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Folha informativa: câncer** [document on the internet]. São Paulo, 2018.

ORGANISATION LC00-03. **European Journal of Cancer**, Reino Unido, v. 45, n. 11, p. 1950-8, jul. 2009.

PAN, C.; *et al.* HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. **Cancers of the Head & Neck**, Holanda, v.3, n. 12, 2018.

PAN, Q. X.; *et al.* A comparison of the prognostic value of preoperative inflammation-based scores and TNM stage in patients with gastric cancer. **Onco Targets and Therapy**, Holanda, v. 8, p. 1375–85, 2015.

PARK. Y. M.; *et al.* A prognostic scoring system using inflammatory response biomarkers in oral cavity squamous cell carcinoma patients who underwent surgery-based treatment. **Acta Oto-Laryngologica**, Holanda, v. 138, n. 4, p. 422–427. 2018.

PAVÃO, A. L. B.; *et al.* Incidence of in-hospital adverse events in the State of Rio de Janeiro, Brazil: Evaluation of patient medical record. **Rev Bras Epidemiol**. São Paulo, v. 14, n. 4, p. 651-61, 2011.

PERISANIDIS, C.; *et al.* High neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent marker of poor disease-specific survival in patients with oral cancer. **Medical Oncology**, Holanda, v. 30, n. 1, p. 334, mar. 2013.

PETRIE, H. T.; *et al.* Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. **J Immunol**, Reino Unido, v.134, p.230-234, 1985.

PIGNATI, W. A.; *et al.* Spatial distribution of pesticide use in Brazil: a strategy for Health Surveillance. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 3281-3293, oct. 2017.

PRADO DA FONSECA, E.; *et al.* Geographical variation in oral and oropharynx cancer mortality in Brazil: a Bayesian approach. **International journal of environmental research and public health**, Brasil, v. 15, n. 12, p. 2641, 2018.

PRATI, B.; *et al.* Human papillomavirus and genome instability: from productive infection to cancer. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 73, p. e539s, 2018.

PYTYNIA, K. B.; *et al.* Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. **Oral oncology**, Holanda, v. 50, n. 5, p. 380-386, 2014.

REN, F.; *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) predicted prognosis for advanced non- small-cell lung cancer (NSCLC) patients who received immune checkpoint blockade (ICB). **Onco Targets Ther**, Holanda, v. 12, p. 4235-44, 2019.

RIVERA, C. Essentials of oral cancer. **Int J Clin Exp Pathol**, Brasil. v. 8(9), p.11884-11894, set, 2015.

RIVERA, C.; *et al.* Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review) **Oncol Lett**, Holanda, v. 8, p. 7–11, 2014.

RODRIGUES, R. M.; *et al.* How pathological criteria can impact prognosis of tongue and floor of the mouth squamous cell carcinoma. **J. Appl. Oral Sci.**, Bauru, v. 28, e20190198, 2020.

ROMERO, Y.; *et al.* National cancer control plans: a global analysis. **The Lancet Oncology**, Holanda, v. 19, n. 10, p. e546-e555, 2018.

SAKAMOTO, C. K.; *et al.* **Como fazer projetos de Iniciação Científica**. Pia Sociedade de São Paulo-Editora Paulus, 2019.

SANNER, T.; GRIMSRUD, T. K. Nicotine: Carcinogenicity and Effects on Response to Cancer Treatment - A Review. **Front Oncol**, Holanda, v.5, p. 196, 31 Aug. 2015.

SANTOS, A. B. R.; HARVEY, T. J. J. A review on oral cancer biomarkers: Understanding the past and learning from the present. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, 2016.

SCHLIEPHAKE, H. Prognostic relevance of molecular markers of oral cancer--a review. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Holanda, v. 32, n. 3, p. 233-245, 2003.

SEITZ, H. K.; STICKEL, F. Molecular mechanisms of alcoholmediated carcinogenesis. **Nature reviews**, Holanda, v. 7, aug. 2007.

SHARAIHA, R. Z.; *et al.* Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. **Annals of Surgical Oncology**, Holanda, v. 18, n. 12, p. 3362-9, nov, 2011.

SHEPHERD, K. L.; FISHER, S. E. Prospective evaluation of quality of life in patients with oral and oropharyngeal cancer: from diagnosis to three months posttreatment. **Oral Oncol**, Holanda, v. 40, n.7, p.751-757, 2004.

SIFAKI-PISTOLLA, D.; *et al.* Geoepidemiology of hepatocellular carcinoma in the island of Crete, Greece. A possible role of pesticides. **Liver Int.** Inglaterra, v. 3, p. 588–594. DOI: 10.1111/liv.13034, 2016.

SILVA, F. G.; TAVARES-NETO, J. Evaluation of Medical Records in Brazilian Teaching Hospitals. **Rev Bras Educação Médica**. São Paulo, v. 31, n. 2, p. 113-26, 2007.

SOUDRY, E.; *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. **Clinical Otolaryngology**, Holanda, v. 35, n. 4, p. 307- 12, aug, 2010.

SPEIGHT, P. M.; FARTHING, P. M. The pathology of oral cancer. **British Dental Journal**, Grã Bretanha, v.225, n. 9, nov. 2018.



SUBRAMANIAM, N.; *et al.* Predictors of locoregional control in stage I/II oral squamous cell carcinoma classified by AJCC 8<sup>a</sup> th edition. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 45, p. 2126-2130, 2019.

TERAMUKAI, S.; *et al.* Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. **European journal of cancer**, Holanda, v. 45, n. 11, p. 1950-1958, 2009.

UDEABOR, S. E.; *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: A 20-year analysis. **Head Neck Oncology**, Holanda, v. 4, p. 28, 2012.

VARGAS, A. J.; HARRIS, C. C. Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study. **Nat Rev Cancer**, Holanda, v. 6, p.525-537, 2016.

VOPHAM, T.; *et al.* Pesticide exposure and hepatocellular carcinoma risk: a case-control study using a geographic information system (GIS) to link SEER-Medicare and California pesticide data. **Environ Res**, Holanda, v. 143, p. 68–82, 2015.

WANG, D.S.; *et al.* Comparison of the prognostic values of various inflammation-based factors in patients with pancreatic cancer. **Medical Oncology**, Grã Bretanha, v. 29, n. 5, p. 3092-100, Dec, 2012.

WANG, F.; *et al.* A systematic investigation of the association between HPV and the clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. **Cancer Medicine**, Grã Bretanha, v. 6, n. 5, p. 910– 917, Jan. 2017.

WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncology**, Grã Bretanha, v. 45, n. 4-5, p. 309-16, sep, 2009.

WARNAKULASURIYA, S. Significant oral cancer risk associated with low socioeconomic status. **Evidence-based dentistry**, Grã Bretanha, v. 10, n. 1, p. 4-5, 2009.

WARREN, G. W.; WARD, K. D. Integration of tobacco cessation services into multidisciplinary lung cancer care: rationale, state of the art, and future directions. **Transl lung cancer Res**, Grã Bretanha, v. 4, p. 339–52, 2015.

WESSELING, C.; *et al.* Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. **International journal of Epidemiology**, Grã Bretanha, v. 28, n. 3, p. 365-374, 1999.

WORD ATLAS. Top pesticide using countries, 2020. Disponível em: <https://www.worldatlas.com/articles/top-pesticide-consuming-countries-of-the-world.html>. Acesso: 22 de mai. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Cancer Report, 2008**. Lyon: International Agency for Research On Cancer, França, 2009.

WU, C. N.; *et al.* Prognosis of neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical early-stage tongue (cT1/T2N0) cancer. **Onco Targets and Therapy**, Reino Unido, v. 10, p. 3917-24, aug. 2017.

WYSS, A. B.; *et al.* Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. **Am J Epidemiol**, Grã Bretanha, v. 18, n.10, p. 703-716, 2016.

XIAO, B.; *et al.* Inhibition of growth and increase of alkaline phosphatase activity in cultured human oral cancer cells by all-trans retinoic acid. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Grã Bretanha, v. 35, n. 7, p. 643-648, 2006.

YANG, Y.; LI, F.; LI, W. Factors that affect the quality of life of patients with oral cancer who have had their defects reconstructed immediately after excision of the tumour. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Reino Unido, v. 54, n.4, p. 410-4, 2016.

YAO, Y.; *et al.* Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients

treated with first-line platinum-based chemotherapy. **Cancer Immunology Immunotherapy**, Grã Bretanha, v. 62, n. 3, p. 471-9, Mar, 2013.

YOU, E. L.; HENRY, M., ZEITOUNI, A. G. Human papillomavirus–associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management. **Current Oncology**, Reino Unido, v. 26, n. 2, Apr. 2019.

YOUNG, D. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). **Oral Oncology**, New York, v. 51, n. 8, p. 727 – 730, 2015.

ZHANG, I.; *et al.* Oral cancer in vivo gene expression profiling assisted by laser capture microdissection and microarray analysis. **Oncogene**, Grã Bretanha, v. 20, n. 43, p. 6196-6204, 2000.

ZHOU, X. L.; *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. **Scientific Reports**, Reino Unido, v. 7, p. 42581, feb. 2017.

## ANEXO A- Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
ALFENAS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise do valor prognóstico da proporção entre neutrófilos e linfócitos em pacientes com carcinoma espinocelular oral

**Pesquisador:** Carine Ervolino de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 94016218.1.0000.5142

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.014.351

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de iniciação científica orientado pela pesquisadora proponente, com financiamento próprio da pesquisadora, sem conflito de interesse relatado.

#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário da pesquisa é analisar o valor prognóstico da proporção entre neutrófilos e linfócitos (PNL) sanguíneos em pacientes com carcinoma espinocelular (CEC) oral, correlacionando seus níveis com variáveis clínico-patológicas, de recorrência e sobrevida. Para tanto, será realizada uma análise retrospectiva de prontuários de pacientes diagnosticados com CEC oral no Hospital Bom Pastor de Varginha/MG.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A realização desta pesquisa apresenta risco mínimo, sem qualquer repercussão direta aos pacientes envolvidos, uma vez que os dados serão coletados apenas de prontuários clínicos, sem qualquer acesso direto aos pacientes. Para minimizar os riscos e, garantir a manutenção da privacidade e sigilo dos pacientes, os formulários e planilhas contendo os dados coletados serão armazenados sob a responsabilidade da coordenadora da pesquisa. Adicionalmente, todos os pesquisadores envolvidos comprometem-se a respeitar a privacidade e o sigilo tanto dos sujeitos como dos

**Endereço:** Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700

**Bairro:** centro

**CEP:** 37.130-001

**UF:** MG

**Município:** ALFENAS

**Telefone:** (35)3701-9153

**Fax:** (35)3701-9153

**E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

# UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS



Continuação do Parecer: 3.014.351

dados confidenciais envolvidos na pesquisa, assegurando que os dados não serão divulgados. Como benefícios, os autores consideram que os resultados do presente estudo poderão contribuir para a adoção de um protocolo terapêutico mais eficaz e assertivo para o tratamento do CEC oral e, em última análise, contribuir para redução das taxas de morbidade e mortalidade associadas a esta patologia. Os riscos estão bem avaliados, sendo que os benefícios superam os riscos.

## Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem escrito e fundamentado e tem relevância clínica. Os objetivos são claros, a metodologia está adequada ao alcance dos objetivos propostos e o cronograma está compatível com o tempo de tramitação do projeto no CEP (início da seleção de casuística em 19/11/2018).

## Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- a. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – não se aplica;
- b. Termo de Assentimento (TA) – não se aplica;
- c. Termo de Assentimento Esclarecido (TAE) – não se aplica;
- d. Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) – presente e adequado
- e. Termo de Anuência Institucional (TAI) – presente e adequado
- f. Folha de rosto - presente e adequada
- g. Projeto de pesquisa completo e detalhado - presente e adequado
- h. Outro (termo de dispensa do TCLE) – presente e adequado

## Recomendações:

Não há.

## Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se aprovação do projeto.

## Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP acata o parecer do relator.

## Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento                 | Arquivo                                           | Postagem               | Autor | Situação |
|--------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|-------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P<br>ROJETO_1152411.pdf | 18/10/2018<br>11:21:20 |       | Aceito   |

**Endereço:** Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700

**Bairro:** centro

**CEP:** 37.130-001

**UF:** MG

**Município:** ALFENAS

**Telefone:** (35)3701-9153

**Fax:** (35)3701-9153

**E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

# UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS



Continuação do Parecer: 3.014.351

|                                                                    |                           |                        |                                |        |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------|--------|
| Projeto Detalhado /<br>Brochura<br>Investigador                    | Projeto.pdf               | 18/10/2018<br>11:10:09 | Carine Ervolino de<br>Oliveira | Aceito |
| Outros                                                             | TCUD.pdf                  | 18/10/2018<br>10:53:42 | Carine Ervolino de<br>Oliveira | Aceito |
| Cronograma                                                         | Cronograma.pdf            | 18/10/2018<br>10:53:25 | Carine Ervolino de<br>Oliveira | Aceito |
| Folha de Rosto                                                     | FolhaRosto.pdf            | 18/10/2018<br>10:41:19 | Carine Ervolino de<br>Oliveira | Aceito |
| Outros                                                             | TermoAnuenciaHospital.pdf | 18/07/2018<br>13:06:48 | Carine Ervolino de<br>Oliveira | Aceito |
| TCLE / Termos de<br>Assentimento /<br>Justificativa de<br>Ausência | DispensaTCLE.pdf          | 04/07/2018<br>12:40:28 | Carine Ervolino de<br>Oliveira | Aceito |

## Situação do Parecer:

Aprovado

## Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ALFENAS, 12 de Novembro de 2018

---

Assinado por:  
Angel Mauricio Castro Gamero  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700  
Bairro: centro CEP: 37.130-001  
UF: MG Município: ALFENAS  
Telefone: (35)3701-9153 Fax: (35)3701-9153 E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br



## APÊNDICE A- Formulário utilizado para coleta e registro de dados

1. ID .....
2. Telefone.....
3. Registro Hospitalar.....
4. Bloco AP nº:.....
5. Data de Nascimento.....   /   /
6. Sexo: Masculino (1) Feminino (2).....
7. Cor: Branco (1) Pardo (2) Preto (3).....
8. Profissão:.....
9. Antecedentes familiares: Positivo (+) Negativo (-) Sem Informação (SI).....
10. Fuma: Não(0) Sim (1) Sem informação (2).....   
Quanto (maços/dia): ..... Tempo (anos): ..... Tipo: .....
11. Bebe: Não(0) Sim(1) Sem informações (2).....   
Tipo de bebida: ..... Quanto (doses/dia): .....
12. Tempo de queixa (meses).....
13. Tratamento prévio. Não (0), Cirurgia (1), RxT (2), Químico (3) .....
14. Localização: .....  e   
Lábio (1), Língua (2), Assoalho Bucal (3), Rebordo alveolar (4), Gengiva (5),  
Bochecha (6), Palato mole (7), Palato duro (8), Outra (9):.....
15. T1(1) T2(2) T3(3) T4(4) TX(5).....
16. N0(1) N1(2) N2a(3) N2b(4) N2c(5) N3(6) NX(7).....
17. M0(1) M1(2) MX(3).....
18. Data do início do tratamento.....    /    /
19. Metástase no diagnóstico.....   
M0(0) Pulmão(1) Osso(3) Fígado(4) Outros(5) .....
20. Sequência de tratamento.....     
Não(0) Cirurgia(1) RXT(2) QT(3)
21. Data da cirurgia (Admissão): .....    /    /
22. Margens cirúrgicas: Livres(1) Comprometidas(2) .....
23. Data do início da RXT: .....    /    /
24. Dose de radiação no tumor..... cGy e  
região..... cGy..... cGy/áreas/dias ..... dias
25. Data do início da quimioterapia: .....    /    /
26. Quimioterápico utilizado:.....
27. Comprometimento linfonodal: (0) Não (1) Sim.....
28. Total dissecado.....   Esquerdo /   Direito  
Número comprometido.....   Esquerdo /   Direito
29. Data da metástase ou recidiva: .....    /    /
30. Recidiva/Metástase: Não(0) Local(1) Linfonodo(2) Distância(3).....
31. Linfonodo: Não(0) Ipsilateral(1) Contra-lateral(2).....
32. Distância: M0(0) Pulmão(1) Osso(2) Fígado(3) Outros(4):.....
33. Segundo tumor primário: Não (0) Sim (1) .....   
Data:  /  /  Nome/localização: .....
34. Data da última informação: .....    /    /
35. Data do óbito: .....    /    /
36. Situação da última informação: .....   
Vivo sem doença(1) Vivo com doença(2) Morto pela doença(3) Morto durante  
o tratamento(4) Morto por outra causa(5) Perdido de vista(6) Sem informação da  
doença (7)

37. Graduação Histológica..... ☐  
 Bem-Dif.(1) Moderadamente-Dif.(2) Pobremente-Dif.(3) Indiferenciado(4)

38. Infiltração vascular: Não(0) Sim(1)..... ☐  
 39. Infiltração nervosa: Não(0) Sim(1)..... ☐  
 40. Infiltração linfática: Não(0) Sim(1)..... ☐  
 41. Infiltração capsular: Não(0) Sim(1)..... ☐  
 42. Número de Brotamentos..... ☐  
 43. Profundidade de invasão..... ☐  
 44. Data da realização do hemograma: ..... / /

**Parâmetros hematológicos pré-cirúrgico.** Data da realização: / /

45. Leucócitos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 46. Bastonetes: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 47. Segmentados: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 48. Neutrófilos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 49. Eosinófilos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 50. Basófilos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 51. Linfócitos típicos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 52. Linfócitos atípicos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 53. Monócitos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 54. Plaquetas: ...../mm<sup>3</sup>     %

**Parâmetros hematológicos pós-cirúrgico.** Data da realização: / /

55. Leucócitos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 56. Bastonetes: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 57. Segmentados: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 58. Neutrófilos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 59. Eosinófilos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 60. Basófilos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 61. Linfócitos típicos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 62. Linfócitos atípicos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 63. Monócitos: ...../mm<sup>3</sup>     %  
 64. Plaquetas: ...../mm<sup>3</sup>     %