

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública**

Tatiana Carvalho Magalhães

**Câncer de boca em pacientes com tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde  
(SUS), Brasil: análise de sobrevida (2005 - 2009)**

Belo Horizonte

2019

Tatiana Carvalho Magalhães

**Câncer de boca em pacientes com tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde (SUS), Brasil: análise de sobrevivência (2005 - 2009)**

Versão Final

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ilka Afonso Reis

Coorientadora: Profa. Dra. Gisele Macedo da Silva Bonfante

Belo Horizonte

2019

M188c Magalhães, Tatiana Carvalho.  
Câncer de boca em pacientes com tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde (SUS), Brasil [manuscrito]: análise de sobrevida (2005 - 2009). / Tatiana Carvalho Magalhães. -- Belo Horizonte: 2019.  
85f.: il.  
Orientador (a): Ilka Afonso Reis.  
Coorientador (a): Gisele Macedo da Silva Bonfante.  
Área de concentração: Saúde Pública.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Análise de Sobrevida. 2. Boca. 3. Neoplasias Bucais. 4. Sistema Único de Saúde. 5. Dissertação Acadêmica. I. Reis, Ilka Afonso. II. Bonfante, Gisele Macedo da Silva. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WU 280



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Câncer de boca em pacientes com tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde, Brasil: análise de sobrevida (2005 - 2009)**

**TATIANA CARVALHO MAGALHÃES**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE PÚBLICA, área de concentração EPIDEMIOLOGIA.

Aprovada em 22 de fevereiro de 2019, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Ilka Afonso Reis - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Gisele Márcio da Silva Bonfante  
PUC Minas

  
Prof(a). Sonia Faria Mendes Braga  
UFMG

  
Prof(a). Martinho Campolina Rebello Horta  
PUC/MG

Belo Horizonte, 22 de fevereiro de 2019.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Ilka Afonso Reis e à coorientadora Gisele Macedo da Silva Bonfante, por todo o aprendizado, dedicação, gentileza, empenho e principalmente pela paciência diante de minhas dificuldades.

Agradeço aos membros da banca examinadora, pelo interesse e disponibilidade.

Agradeço à minha família pelo apoio e incentivo. À minha mãe, melhor pessoa do mundo, pelo amor incondicional, por ser meu maior exemplo de força e dedicação, com preciosas provas de amor e carinho.

Aos amigos do mestrado em Saúde Pública, UFMG, iniciado em 2017.

Aos colegas do GPES, com quem convivi nos últimos dois anos.

À professora Mariângela pelo fornecimento de dados e significativas contribuições na elaboração deste trabalho.

Aos amigos de trabalho, aos coordenadores e as recepcionistas que tiveram na linha de frente das agendas e remarcações.

Aos meus pacientes, que compreenderam meu empenho e incentivaram meu progresso.

À Nossa Senhora Aparecida, que me protegeu, quando parecer técnico não informava como sobreviver a tal acidente, a fé traz essa explicação.

A Deus por me acompanhar em todos momentos.

Mas é claro que o sol  
Vai voltar amanhã  
Mais uma vez, eu sei  
Escuridão já vi pior, de endoidecer gente sã  
Espera que o sol já vem (...)

Mais Uma Vez <sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Russo R.; Venturini, F. Mais Uma Vez. Rio de Janeiro. 1986.

## RESUMO

**Introdução:** O controle do câncer é um dos grandes desafios da saúde pública. O câncer de boca é considerado de alta incidência no mundo, apresentando altas taxas de morbidade e baixas taxas de sobrevida em 5 anos. O câncer de boca é definido como doença multifatorial, resultante da interação dos fatores etiológicos que afetam os processos de controle e reparação celular, como tabaco e álcool. O câncer de boca, conforme sua localização, é assintomático nos seus estágios iniciais, e sua detecção poderá ocorrer quando já em estágios avançados. O diagnóstico precoce reduz as complicações decorrentes do tratamento, e pode evitar sequelas estéticas e funcionais, além de aumentar a sobrevida e cura do paciente. **Objetivo:** Analisar a sobrevida de pacientes com câncer de boca, que iniciaram tratamento no SUS, no período de 2005-2009. **Metodologia:** Estudo observacional analítico de coorte retrospectivo utilizando a Base Nacional em Oncologia, desenvolvida por meio de pareamento determinístico-probabilístico dos sistemas de informação de saúde: ambulatorial (SIA), hospitalar (SIH) e de mortalidade (SIM). As probabilidades de sobrevida global foram estimadas pelo tempo decorrido entre a data do primeiro tratamento, entre 2005 e 2009, até o óbito dos pacientes ou 5 anos de acompanhamento. Utilizou-se o método de Kaplan-Meier para estimar a sobrevida e o teste de Log-rank. A análise dos fatores associados à sobrevida foi realizada via modelo estendido de Cox. **Resultados:** Dos 12.606 pacientes estudados, 79,5% apresentavam-se no estágio III e IV e 77% eram do sexo masculino. A sobrevida global em cinco anos foi estimada em 34,1% (IC95% 33,3–34,9) e os seguintes fatores foram associados à menor sobrevida: estágio III (1,75; IC95% 1,20-2,56), estágio IV (1,91; IC95% 1,69-2,16) aos 12 meses; apresentar comorbidade durante o tratamento (5,21; IC95% 2,87-9,40) no 1º mês, apresentar internações durante o tratamento (HR=1,24; IC95% 1,06 -1,46). Pacientes que a modalidade de tratamento realizou cirurgia apresentaram menor risco ao óbito (0,04; IC95% 0,03-0,05), assim como a combinação de radioterapia e quimioterapia (0,22; IC95% 0,18-0,27) e radioterapia exclusiva (0,83; IC95% 0,69-0,99) quando comparados aos pacientes com tratamento quimioterápico exclusivo no 1º mês de acompanhamento. **Conclusão:** O diagnóstico tardio da neoplasia, apresentar comorbidade e pacientes que foram internados e receberam apenas quimioterapia como tratamento oncológico foram os fatores relacionados à pior sobrevida dos pacientes com câncer de boca.

**Palavras-chave:** Análise de Sobrevida. Boca. Neoplasias Bucais. Sistema Único de Saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cancer control is a major public health challenge. Oral cancer is defined as being a multifactorial disease resulting from the interaction of etiological factors, such as smoking and alcohol consumption, which affect cell control and repair processes. It has a high incidence in the world, a high morbidity rate and a low five-year period survival rate. Depending on its location, oral cancer is asymptomatic in its early stages, which may result in the late detection of more advanced stages of the disease. Early diagnosis reduces complications arising from treatment, and thus prevents aesthetic and functional sequels, in addition to contributing to increased patient survival and chance of healing. **Objective:** To analyze survival rate in oral cancer patients who underwent treatment under the Brazilian Unified Health System (SUS) in the 2005-2009 period. **Methodology:** Retrospective cohort analytical observational study using the National Oncology Database by deterministic-probabilistic matching of health information system outpatient (SIS), hospital (SIH) and mortality (SIM) data. Overall survival probabilities were estimated by the time elapsed between the date of the first treatment from 2005 to 2009 up to patients' death or five-year follow-up. The Kaplan-Meier method and the log-rank test were used to estimate survival rate. Survival factors were analyzed using the extended Cox model. **Results:** Of the 12,606 patients studied, 79.5% were in stages III and IV and 77% were male. The overall survival probability was estimated to be 34.1% (95% CI 33.3-34.9) and the main events were attributed to the lowest survival probability: stage III (1.75, 95% CI, 1.20 - 2.54), stage IV (1.91, 95% CI, 1.69-2.16) at 12 months; comorbidity occurring during treatment (5.2; 95% CI 2.87-9.40) in the first month, hospitalization during treatment (HR = 1.24; 95% CI 1.01-1.38), surgical treatment of patients with a lower risk of death (0.04; 95% CI 0,03-0.05), combined radiotherapy and chemotherapy treatment (0.22; 95% CI 0.18-0.27) and exclusive radiotherapy (0.83; 95% CI 0.69-0.99) when compared to patients with exclusive chemotherapy in the first month of follow-up. **Conclusion:** Late diagnosis of neoplasia with associated comorbidity, patient hospitalization and exclusive oncochemotherapy were factors related to worse survival of oral cancer patients

**Keywords:** Survival Analysis. Mouth. Mouth Neoplasms. Unified Health System



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10 relacionada a cavidade oral.....	15
QUADRO 2 - Localizações anatômicas da Orofaringe.....	16
QUADRO 3 - Categoria T para o câncer de boca.....	21
QUADRO 4 - Critérios Patológicos de Categoria de Linfonodos Regionais N e Metástase M....	22
QUADRO 5 - Estadiamento agrupado para tumores de cavidade oral, com p16 negativo.....	23
GRÁFICO 1 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global.....	38
GRÁFICO 2 - Distribuição dos estágios conforme localização do câncer na boca.....	39

## LISTA DE TABELA

TABELA 1 - Percentual de Sobrevida segundo estadiamento do Câncer de Boca Sítio Primário.....	29
TABELA 2 - Análise descritiva dos dados dos pacientes tratados para Câncer de Boca no SUS entre 2005 a 2009 (N = 12.606), óbitos, estimativas de sobrevida (S) e tempo mediano (TM) nos grupos de pacientes estudados.....	39
TABELA 3 - Resultados dos Modelos Univariados de Cox Estendidos: Hazard Ratio (HR) para óbito por câncer de boca de pacientes que iniciaram tratamento em 2005 a 2009 no SUS e foram acompanhados durante 5 anos. Modelos ajustados por faixa etária.....	42
TABELA 4 - Resultados do Modelo Multivariado de Cox Estendido: Hazard Ratio (HR) para óbito por câncer de boca (IC95%) de pacientes que iniciaram tratamento em 2005 a 2009 no SUS e foram acompanhados durante 5 anos. Modelos ajustados por faixa etária.....	45

## **LISTA DE SIGLAS**

AJCC - Comitê Conjunto Americano de Câncer

APAC - Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade

CCE - Carcinoma de Células Escamosas

CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

DO - Declaração de Óbito

HPV - Vírus do Papiloma Humano

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

OMS - Organização Mundial da Saúde

PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios

PETAB - Pesquisa Especial de Tabagismo

PMAQ-CEO - Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade dos Centros de Especialidades Odontológicas

SIA - Sistema de Informações Ambulatoriais

SIM - Sistema de Informações de Mortalidade

SUS - Sistema Único de Saúde

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

UICC - União Internacional Contra o Câncer

VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

WHO - Organização Mundial da Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	14
<b>2.1 Câncer de boca</b> .....	14
<b>2.2 Estadiamento do câncer de boca</b> .....	20
<b>2.3 Modalidade de tratamentos do câncer de boca</b> .....	23
<b>2.4 Recidiva do câncer de boca</b> .....	26
<b>2.5 Morbidade e comorbidade dos pacientes com câncer de boca</b> .....	27
<b>2.6 Sobrevida do câncer de boca</b> .....	28
<b>2.7 Políticas públicas brasileiras relacionadas a saúde bucal</b> .....	30
<b>2.8 Frequência de tabagismo e envelhecimento na população brasileira</b> .....	32
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	34
<b>3.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	34
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS</b> .....	34
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	35
<b>5 RESULTADOS</b> .....	38
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	48
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	52
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	53
<b>APÊNDICE A - Curvas de Sobrevida global para as variáveis do estudo</b> .....	59
<b>APÊNDICE B - Verificação da suposição de hazards proporcionais (PH)</b> .....	60
<b>APÊNDICE C - Artigo para submissão</b> .....	61
<b>APÊNDICE D - Modelo de Cox Estendido</b> .....	81
<b>ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG</b> .....	83

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer é a segunda causa de morte, superado apenas por doenças do aparelho circulatório. No ano de 2001, 125.348 brasileiros tiveram óbitos por câncer. Ao final de 2015, foram registradas 209.780 mortes por câncer, conforme dados do Sistema de Informação de Mortalidade (BRASIL, 2017a).

O câncer de cavidade oral faz parte do conjunto de tumores que afetam a cabeça e o pescoço. A incidência mundial estimada anualmente é de aproximadamente 300 mil casos, sendo dois terços em países em desenvolvimento (WARNAKULASURIYA, 2009; TORRES-PEREIRA et al., 2012; BRASIL, 2017b).

O câncer da cavidade oral em homens é o quarto mais frequente na Região Sudeste, ocupa a quinta posição nas Regiões Nordeste e Centro-Oeste, enquanto na Região Sul e na Região Norte é o sexto mais frequente. Para as mulheres, é o 11º mais frequente na Região Nordeste, enquanto na Região Sudeste ocupa a 13ª posição. Nas Regiões Norte e Centro-Oeste é o 12º mais frequente e na Região Sul ocupa a 15ª posição (BRASIL, 2017b).

A taxa de incidência de câncer de boca e orofaringe em pacientes jovens aumentou ao longo de várias décadas, os dados sugerem que o câncer em pacientes jovens pode ser uma entidade clínica distinta, caracterizado por diferentes etiologia e patogênese. Simultaneamente, observou-se o declínio da taxa de prevalência entre idosos, antes uma faixa etária clássica, ocorrida provavelmente pela redução do hábito de uso de tabaco e álcool (HUSSEIN et al., 2017).

O risco de câncer em determinada população está associado a características biológicas, comportamentais, bem como das condições sociais, ambientais, políticas e econômicas que os influenciam. Tal compreensão é essencial para a definição de pesquisas de avaliação de risco, assim como para ações efetivas de prevenção e controle (BRASIL, 2006).

O número de diagnósticos de tumores malignos em estágios mais avançados tem aumentado de forma mais significativa nos países em desenvolvimento, possivelmente relacionado a maiores deficiências em serviços de diagnóstico e tratamento, o que demonstra menor capacidade de lidar com a doença, quando comparado a países desenvolvidos (ALLEMANI et al., 2015).

Além da variação nas taxas de incidência e mortalidade para câncer bucal entre um país e outro, há também as variações dentro de um mesmo país, relacionados principalmente aos determinantes individuais, contextuais/sociais de saúde, como diferenças de hábitos,

características socioeconômicas, expectativa de vida, fatores ambientais, raça, educação e qualidade da assistência médica nas diversas regiões (SOUSA et al., 2016).

No câncer de boca o aparecimento de algum sinal ou sintoma percebido pelo paciente pode levar meses ou anos, embora seja uma doença que ocorra em área acessível ao exame clínico no qual, supostamente, as alterações iniciais neoplásicas seriam facilmente detectáveis, estudos apresentam evidências de que esse tipo de câncer ainda é diagnosticado tardiamente, e como consequência, observa-se comumente a necessidade de tratamentos mais invasivos, muitas vezes mutiladores (TORRES-PEREIRA et al., 2012).

A comparação internacional das tendências de sobrevivência revela diferenças muito amplas, que são atribuídas, principalmente, a diferenças no acesso ao diagnóstico precoce e tratamento preconizado, devido à disponibilidade e qualidade de tratamento ofertado (ALLEMANI et al., 2015).

Nesse sentido a vigilância mundial, sobre as taxas de sobrevida do câncer, tem-se constituído fonte, indispensável, de informação para pesquisadores de câncer, como forma de aprimorarem as políticas de saúde e os sistemas de saúde (ALLEMANI et al., 2015).

A taxa de sobrevida global em cinco anos para câncer de boca no noroeste da Inglaterra (ROGERS et al., 2009) foi de 56%. Brandizzi, et al. (2008), em estudo conduzido na Argentina, apresentaram a taxa de sobrevida global de 39%. No Chile, Momares et al. (2014) registraram a taxa de sobrevida de 46%. Osazuwa-Peters et al. (2016) apresentaram a taxa de 30,8% de sobrevida global em dez anos nos Estados Unidos.

A taxa de sobrevida global em cinco anos para câncer de boca no Brasil, conforme os resultados de Bonfante et al. (2014) informam sobrevida global de 30%, Montoro et al. (2008) observaram sobrevida global de 39%. Tais autores indicaram que a baixa sobrevida estaria associada ao alto número de pacientes com metástases em pescoço e com localização do tumor em língua e assoalho bucal. Le Champion et al. (2017) ao avaliarem a sobrevida dos pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas bucal em Maceió, encontraram taxa de 27,8% e Souza-Cruz et al. (2014) ao investigarem a sobrevida global de câncer de boca no Sul de Minas, observaram 42% de sobrevida.

Diante do exposto, conclui-se que há uma baixa taxa de sobrevida global de câncer de boca. O presente estudo tem como objetivo avaliar a sobrevida e fatores associados a sobrevida do câncer de boca, no Brasil, e assim fornecer estimativas atualizadas para incentivar ações com maior impacto no controle dessa neoplasia.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Câncer de boca

O câncer bucal é um problema de saúde pública. O diagnóstico tardio, as altas taxas de morbimortalidade, o tratamento, que neste caso passa a ser mais invasivo, até mesmo mutilante, podendo acarretar grave desfiguração do paciente, e conseqüente piora na qualidade de vida; são características relevantes da doença em todo o mundo, pois influem no tempo de sobrevivência e qualidade de vida desses pacientes (TORRES-PEREIRA, 2010).

As alterações genéticas no desenvolvimento do câncer de boca incluem desde a ativação de proto-oncogenes (como o CDKN2A, o MYC, o RAS, o PIK3CA, e o EGFR) até a inativação de genes supressores tumorais (como o p16INK4A, o TP53, e o PTEN), essas alterações são complexas e, na maioria das vezes, estão inter-relacionadas. A variação individual da suscetibilidade genética desempenha um papel importante no desenvolvimento de câncer (BRASIL, 2015a).

O câncer de cabeça e pescoço é um termo amplo usado para descrever uma variedade de neoplasias, que ocorrem em diferentes estruturas anatômicas, incluindo cavidade oral, hipofaringe e laringe (HUSSEIN et al., 2017).

Os subsítios anatômicos da cavidade bucal incluem a mucosa labial, a mucosa bucal, o assoalho da boca, a crista alveolar e a gengiva, os dois terços anteriores da língua (anteriores às papilas circunvaladas), palato duro e trigôno retromolar. A orofaringe consiste no palato mole, base de língua, amígdalas palatinas, tonsilas palatinas, valéculas e parede posterior da faringe. As bordas anatômicas que separam os dois locais: superiormente é a junção do palato duro e palato mole e inferior da língua, as papilas circunvaladas (CHI; DAY; NEVILLE, 2015).

Alguns países mantêm alta incidência de câncer de boca devido a práticas culturais exóticas, como o hábito de colocar o cigarro com a ponta acesa voltada para o interior da boca e o uso do betel.<sup>2</sup> O câncer bucal é mais comum entre as populações asiáticas devido aos hábitos de mastigação de betel quid / tabaco (WARNAKULASURIYA, 2009). Onde a mastigação do tabaco é amplamente praticada, o sítio mais comum é a mucosa bucal. No Oeste da Europa Oriental, onde o consumo de álcool e hábitos tabagistas são populares, os locais mais comuns são a língua e o assoalho da boca (KOMOLMALAIL et al., 2015).

---

<sup>2</sup>Betel ou o *sachê betel*, *betel quid*, ou *paan* é um composto de substâncias que contêm nozes da palmeira areca, folha de betel, cal hidratada e às vezes folha de tabaco que são mascarados e tem efeitos psicoestimulantes. A ação carcinogênica do betel tem sido atribuída ao tabaco e a nozes da palmeira areca (NEVILLE et al. 2016).

A incidência mundial de câncer de cavidade oral varia entre os países (2% a 8%). No Brasil, as taxas são elevadas, para o câncer de cavidade oral. Encontra-se na sétima posição entre os tipos de câncer mais comuns, exceto o de pele (não melanoma) (BRASIL, 2017b).

O INCA ao apresentar a estimativa para o biênio 2018-2019 do número de casos novos de câncer, utilizaram a seleção baseada na Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – 2ª edição (CID-O2), para o período entre 2002 e 2004; e a 3ª edição (CID-O3), período entre 2005 e 2013, que foram convertidos para Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – décima revisão (CID 10). Assim o câncer da Cavidade Oral incluiu o CID (C00-C10) com as referências de regiões anatômica apresentada no quadro 1 (BRASIL, 2015a, p. 28).

**Quadro 1** - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10 relacionados a cavidade oral

C00	Neoplasia Maligna do Lábio
C01	Neoplasia Maligna da Base da Língua
C02	Neoplasia Maligna de Outras Partes e de Partes Não Especificadas da Língua
C03	Neoplasia Maligna da Gengiva
C04	Neoplasia Maligna do Assoalho da Boca
C05	Neoplasia Maligna do Palato
C06	Neoplasia Maligna de Outras Partes e de Partes Não Especificadas da Boca
C07	Neoplasia Maligna da Glândula Parótida
C08	Neoplasia Maligna de Outras Glândulas Salivares Maiores e as Não Especificadas
C09	Neoplasia Maligna da Amígdala
C10	Neoplasia Maligna da Orofaringe

Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10. Disponível em: < <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.Httm> >. Acesso em: 19 nov. 2017a.

O quadro 2 apresenta a localização e sublocalização anatômica da Orofaringe conforme o manual traduzido, TNM: classificação de tumores malignos, com a região de base de língua e palato mole abrangidas à Orofaringe (BRASIL, 2004).



**Quadro 2** - Localizações anatômicas da Orofaringe (C01, C05.1, 2, C09.0, 1, 9, C10.0, 2, 3)

Parede anterior (área glosso-epiglótica)	
(C01)	Base da língua (posterior às papilas valadas ou terço posterior)
(C10.0)	Valécula
2. Parede superior	
(C05.1)	Superfície inferior do palato mole
(C05.2)	Úvula
3. Parede lateral (C10.2)	
(C09.9)	Amígdala
(C09.0)	Fossa amigdaliana
(C09.1)	Pilar amigdaliano (faucial)
(C09.1)	Prega glossopalatina (pilares amigdalianos)
4. Parede posterior (C10.3)	

Fonte: Brasil. TNM: classificação de tumores malignos. 6ª. ed. - Rio de Janeiro: BRASIL, 2004. p.29

Warnakulasuriya (2009), ao descrever a epidemiologia global do câncer, utiliza o agrupamento para o câncer de boca como a seguir: lábio, língua e boca (câncer de boca) [CID-10: C00-06] e orofaringe [CID-10: C09-C10], excluindo a glândulas salivares [C07-08] e outros locais da faringe [C11-13]. Observou-se que, em alguns artigos com abrangência mundial, os tipos de câncer de todos os sítios da cavidade bucal e da faringe estão agrupados em [CID-10: C00-14].

Honorato et al. (2009) adotaram os seguintes critérios de exclusão para os Carcinomas de células escamosas: ter o sítio inicial o lábio inferior, devido à comprovada etiologia diferenciada em decorrência da radiação solar (ultravioleta), e estar na orofaringe, por não está incluído no limite de atuação do Cirurgião Dentista.

Bonfante et al. (2014) optaram por excluir o câncer de lábio da definição do câncer de boca, pois os fatores de risco, além do tabagismo e etilismo, envolvem principalmente a exposição solar e fenótipo relacionado à pigmentação da pele.

Diversos recortes para câncer de boca são encontrados na literatura e, no presente estudo, serão considerados para câncer de boca os códigos compreendidos entre CID10 C01-C06.

Na maioria das vezes, o câncer de boca inicia-se no epitélio de revestimento. O tipo mais comum é o carcinoma espinocelular, também denominado carcinoma epidermóide ou

carcinoma de células escamosa, e corresponde a mais de 90% dos casos de câncer de boca. Na cavidade oral, excetuando-se a região dos lábios, com alta incidência de tumores malignos, a língua e o assoalho bucal são as localizações de maior ocorrência do câncer bucal (BRASIL, 2002).

O câncer de boca é mais frequente em caucasianos do sexo masculino, entre a quinta e sexta década de vida, tabagistas e com história de uso de álcool. A maioria é diagnosticado em estádios III e IV, considerados tardios ou avançados (BRASIL, 2002; WARNAKULASURIYA, 2009; BONFANTE et al., 2014).

O etilismo e o tabagismo são os principais fatores de risco para o câncer de boca. Quando associado etilismo e tabagismo é observada a existência de um sinergismo com o aumento do risco. A exposição à radiação ultravioleta solar também é um importante fator de risco para o câncer de lábio. Além desses, também são observadas algumas alterações genéticas no desenvolvimento desse câncer (CHI; DAY; NEVILLE, 2015; BRASIL, 2015a; BRASIL, 2017b).

Ao longo das últimas décadas em decorrência de evidências de estudos epidemiológicos, clínico patológicos e moleculares estabeleceu-se o HPV como um importante fator etiológico para neoplasia de orofaringe. A maioria dos tumores relacionados ao HPV surge na orofaringe, particularmente nas amígdalas palatinas e na base de língua. Nas neoplasias de orofaringe positivas para HPV o genótipo de alto risco, HPV-16, representa a grande maioria (aproximadamente 90% a 95%), que tem a capacidade de persistir e transformar células epiteliais infectadas (TANAKA; ALAW, 2018).

O sexo masculino é o mais afetado, provavelmente, devido a maior exposição aos fatores de risco para desenvolvimento de câncer da cavidade oral. A associação de álcool e tabaco, menos comum entre mulheres, nitidamente influencia a presença da doença na população masculina (HONORATO et al., 2009).

O tabagismo é o principal fator de risco para câncer de boca. Os riscos observados aos tabagistas são devidos aos efeitos genotóxicos do fumo e o das 50 substâncias (aproximadamente) presentes nos cigarros e que são carcinogênicas. Tais elementos podem alterar o perfil molecular dos indivíduos e causar mutações. O álcool age como solvente e aumenta a exposição da mucosa a agentes carcinogênicos, elevando a absorção celular dos mesmos. O acetaldeído, um metabólito do álcool, pode provocar alterações do DNA que interferem na síntese e no reparo (GALBIATTI et al., 2013).

O câncer do lábio apresenta uma particular importância no Brasil, por ser considerado um risco ocupacional a trabalhadores expostos ao sol, entre eles: trabalhadores rurais (o que pode estar associada a exposição a outras substâncias carcinogênicas como agrotóxicos), operários da construção civil e vendedores ambulantes, sem a proteção adequada (TORRES-PEREIRA et al., 2012).

Pessoas diagnosticadas com câncer de boca e orofaringe sofrem a influência de fatores ambientais, sociais, econômicos, geográficos e demográficos. As desigualdades no acesso aos serviços de saúde também podem influenciar e ser determinante no desenvolvimento dessa doença (MOORE; WARREN; MACLIN, 2012).

De acordo com a OMS, as alterações que têm maior predisposição para transformar-se em lesões malignas na boca são a leucoplasia, eritroleucoplasia, fibrose submucosa oral, líquen plano e queilite actínica. Desde 2005, elas são denominadas e consideradas desordens potencialmente malignas (OMS apud VAN DER WAAL, 2009).

No câncer de orofaringe similar ao câncer de boca, 90% dos casos são carcinomas de células escamosas, mas tanto sua etiopatogênese quanto tratamento, resposta ao tratamento e, conseqüentemente, prognóstico, diferem, especificamente pelo aumento de casos relacionados à infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) (CHI; DAY; NEVILLE, 2015; TANAKA; ALAW, 2018).

Ao longo dos últimos 30 anos, há um número crescente de pacientes mundialmente diagnosticado com câncer de cabeça e pescoço com menos de 45 anos, referenciados como "pacientes jovens". Cerca de 6% dos cânceres orais ocorrem em adultos com menos de 45 anos. Esta nova tendência entre pacientes jovens foi observada principalmente na orofaringe (base da língua, amígdala e faringe) e câncer de língua oral (a parte móvel da língua) (WARNAKULASURIYA, 2009; HUSSEIN et al., 2017).

Em decorrência das mudanças no comportamento sexual é observado um aumento nas taxas de incidência dos tipos de tumores relacionados a infecção pelo HPV entre a população de adultos jovens. A frequência de presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV em tumores de orofaringe pode chegar a 70% (SIMARD; TORRE; JEMAL, 2014).

A avaliação da presença de DNA de HPV de alto risco deve ser feita simultaneamente ao rastreamento de biomarcadores da carcinogênese do HPV (ou seja, E6 e E7 [RNAm], super expressão da proteína, proteína celular p16), assim distingue "passageiro" *versus* infecção cancerígena por HPV (CHI; DAY; NEVILLE, 2015; TANAKA; ALAW, 2018).

Soto (2017), em seu estudo de base hospitalar no período de 2005 a 2015, de pacientes atendidos no Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Unidade Funcional Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG, na cidade de Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, avaliou a proporção de diagnóstico entre câncer de boca e orofaringe, observando que entre os anos 2005 a 2008, a maioria dos casos diagnosticados eram de câncer de boca. A partir de 2009, a proporção de pacientes com câncer de boca e orofaringe foram similares, porém, nos anos 2009 e 2012 foram atendidos maior número de casos de orofaringe. Observou-se também que 32,9% dos pacientes somente foram diagnosticados e não continuaram com o tratamento proposto.

Diferentes fatores contribuem para a desigualdade da prevalência de câncer de cabeça e pescoço, sendo os aspectos sociodemográficos um dos principais. Estudos realizados em diversos países, demonstraram que a prevalência é maior em comunidades com maior índice de pobreza, menor acesso aos serviços de saúde, ausência de programas de prevenção e maior número de casos com diagnósticos tardios. Estas características afetam tanto o tratamento quanto o prognóstico dos pacientes, acarretando entre outras coisas, maiores custos para o tratamento (REREDDY; JORDAN; MOORE, 2015; SABA et al., 2011).

De acordo com o estudo de Simard; Torre; Jemal (2014), a América do Norte tem a menor proporção de câncer de cabeça e pescoço. O principal fator atribuível a isso poderia ser a conscientização entre os profissionais e a população sobre fatores de riscos gerais para o desenvolvimento do câncer e com tratamento resguardado pela remoção de lesões pré-cancerosas.

Resultados de numerosas pesquisas demonstraram que existem medidas efetivas de prevenção primária e secundária, que poderiam reduzir substancialmente a incidência de câncer e prevenir muitas mortes atribuídas a essa doença. Para reduzir o impacto do câncer é necessário que se reduza, primeiramente, a prevalência dos fatores comportamentais e ambientais que aumentam seu risco. Também deve-se assegurar que programas de rastreamento e protocolos de tratamento, baseados em evidência, sejam acessíveis a populações menos assistidas pelos serviços de saúde (BRASIL, 2006).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a expansão das mortes por câncer é um fenômeno mundial. Em 2000, no mundo, óbitos por câncer acometiam 6,9 milhões de pessoas, em 2018, foi responsável por cerca de 9,6 milhões de mortes, aproximadamente 70% dos óbitos ocorreram em países de baixa e média renda (Organização Mundial da Saúde, 2018).

O monitoramento e a análise de possíveis mudanças no perfil das enfermidades, cumpre também contribuir para a educação e o planejamento de ações na área de saúde; visando melhor captar e difundir informações sobre estadiamento, sobrevida, mortalidade, morbidade e prevalência de fatores de risco. Trabalhos como esses enfatizam a importância das informações de saúde na área do câncer e dos comportamentos de risco.

## **2.2 Estadiamento do Câncer**

Quando o câncer é detectado há necessidade de se classificar cada caso de acordo com o avanço do tumor. O estadiamento é o método utilizado para essa classificação e sua importância está na constatação de que a evolução da doença é diferente quando a mesma está restrita ao órgão de origem ou quando se estende a outros órgãos, assim significa avaliar o seu grau de disseminação (INCA, 2018).

Estadiar um caso de neoplasia maligna é propor o tratamento mais adequado para cada paciente. O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União para o Controle Internacional do Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos (INCA, 2018).

Os parâmetros de estadiamento devem incluir os fatores relacionados ao tumor e ao hospedeiro, quais sejam: órgão e tecido de origem do tumor, classificação histopatológica do tumor, extensão do tumor primário: tamanho ou volume, invasão de tecidos adjacentes, comprometimento de nervos, vasos ou sistema linfático, locais das metástases detectadas, dosagem de marcadores tumorais, estado funcional do paciente e características biológicas do paciente (INCA, 2018).

O estadiamento pode ser clínico ou patológico. O estadiamento clínico é estabelecido a partir dos dados do exame físico e de exames complementares pertinentes ao caso. O estadiamento patológico baseia-se nos achados cirúrgicos e no exame anatomopatológico da peça operatória. É estabelecido após tratamento cirúrgico e determina a extensão da doença com maior precisão. O estadiamento patológico pode ou não coincidir com o estadiamento clínico e não é aplicável a todos os tumores (INCA, 2018).

Na maioria dos casos, o estágio é baseado em quatro principais fatores: localização do tumor primário, o tamanho do tumor, a extensão dos tumores (Letra T) e o envolvimento linfonodal (se o câncer se espalhou para os nódulos linfáticos próximos) - representado pela letra N, a presença ou ausência de metástase à distância (a condição do câncer ter se espalhado para áreas distantes do corpo) descrito com letra M.

Lydiatt et al. (2017) descreveram o estadiamento clínico feito pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que está na 8ª edição (2017). A inclusão da profundidade de invasão na cavidade oral discriminará melhor os cânceres pequenos de alto risco, conforme demonstrado por tumores profundamente invasivos do que aqueles com câncer menos invasivo e com excelente prognóstico. A avaliação da profundidade de invasão por exame clínico requer palpação e atenção aos detalhes. Os profissionais precisarão distinguir um tumor espesso, exofítico, mas menos invasivo do que um ulcerado e profundamente invasivo, por meio de palpação cuidadosa suplementada por avaliação radiográfica.

Assim para tumores de boca considera-se os seguintes parâmetros, conforme será apresentado no Quadro 3 para o tamanho, profundidade e extensão. Conforme Manual de Estadiamento do Câncer, AJCC, 8ª Edição (2017).

**Quadro 3** - Categoria T para o câncer de boca

CATEGORIA T	CRITÉRIOS
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 2$ cm, $\leq 5$ mm profundidade de invasão
T2	Tumor $\leq 2$ cm, profundidade de invasão $> 5$ mm e $\leq 10$ mm ou tumor $> 2$ cm mas $\leq 4$ cm e $\leq 10$ mm de profundidade de invasão
T3	Tumor $> 4$ cm ou qualquer tumor $> 10$ mm de profundidade de invasão
T4	Doença local moderadamente avançada ou muito avançada
T4a	Doença local moderadamente avançada: o tumor (labial) invade o osso cortical ou envolve o nervo alveolar inferior, o assoalho da boca ou a pele da face (isto é, queixo ou nariz); (cavidade bucal) o tumor invade somente estruturas adjacentes (por exemplo, através do osso cortical da mandíbula ou da maxila, ou envolve o seio maxilar ou a pele da face); A erosão superficial da cavidade óssea / dentária por um tumor primário gengival não é suficiente para classificar um tumor como T4
T4b	Doença local muito avançada; tumor invade o espaço do mastigador, placas pterigoideas ou base do crânio e / ou envolve a artéria carótida interna

Fonte: Extraído de: Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. A fonte original deste material é o Manual de Estadiamento do Câncer, AJCC, 8ª Edição (2017) publicado pela Springer Science e Business Media LLC (Amin MB, Borda SB, Greene FL, e outros, ed. AJCC Cancer Staging Manual 8ª ed. Nova York: Springer; 2017).

O Quadro 4 apresenta - Critérios Patológicos de Categoria de Linfonodos Regionais N e Metástase M. Conforme Manual de Estadiamento do Câncer, AJCC, 8ª Edição (2017).

**Quadro 4 - Critérios Patológicos de Categoria de Linfonodos Regionais N e Metástase M**

CATEGORIA	CRITÉRIOS
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase linfonodal regional
N1	Metástase em um único linfonodo ipsilateral, 3 cm ou menos em sua maior dimensão e ENE*-negativo
N2	Metástase em um único linfonodo ipsilateral, com 3 cm ou menos em maior dimensão e com ENE positivo; <i>ou</i> maior que 3 cm, mas não maior que 6 cm em maior dimensão e ENE-negativo; <i>ou</i> metástases em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum com mais de 6 cm de maior dimensão e ENE-negativo; <i>ou</i> metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 6 cm em sua maior dimensão, ENE-negativo
N2a	Metástase em um único linfonodo ipsilateral ou contralateral com 3 cm ou menos em maior dimensão e com ENE - positivo; <i>ou</i> metástase em um único linfonodo ipsilateral com mais de 3 cm, mas não mais de 6 cm em sua maior dimensão e ENE-negativo
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum com mais de 6 cm de maior dimensão e ENE-negativo
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 6 cm de maior dimensão e ENE-negativo
N3	Metástase em um linfonodo maior que 6 cm em maior dimensão e ENE-negativo; <i>ou</i> metástase em um único linfonodo ipsilateral com mais de 3 cm de maior dimensão e com ENE-positivo; <i>ou</i> metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais, com qualquer ENE-positivo.
N3a	Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em maior dimensão e ENE-negativo
N3b	Metástase em um único nódulo ipsilateral com mais de 3 cm em maior dimensão e ENE-positivo; <i>ou</i> metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais, com qualquer ENE-positivo.
M0	Nenhuma metástase à distância
M1	Metástase à distância (o câncer se espalhou para partes distantes do corpo)

Fonte: Extraído de: Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. A fonte original deste material é o Manual de Estadiamento do Câncer, AJCC, 8ª Edição (2017) publicado pela Springer Science e Business Media LLC (Amin MB, Borda SB, Greene FL, e outros, ed. AJCC Cancer Staging Manual 8ª ed. Nova York: Springer; 2017).

\*Abreviatura: ENE, extensão extranodal

O estadiamento com a determinação da extensão da doença e a identificação dos órgãos envolvidos implica que tumores com a mesma classificação histopatológica e extensão apresentam evolução clínica, resposta terapêutica e prognóstico semelhantes, resultando na

previsão de complicações, avaliação dos resultados do tratamento, investigação em oncologia com a pesquisa clínica, publicação de resultados e troca de informações (BRASIL, 2003; BONFANTE et al., 2014; INCA, 2018).

O Manual de Estadiamento do Câncer, AJCC, 8ª Edição, também traz mudanças no estadiamento linfonodal e a extensão extranodal (ENE) que foram incorporadas como uma variável que afeta o estadiamento “N”. Assim a metástase cística que se estira, mas não rompe a cápsula do linfonodo, deve ser classificada como ENE-negativo como foi apresentado no quadro 4. O ENE clínico e patológico deve ser registrado como ENE-negativo ou ENE-positivo (LYDIATT et al., 2017).

Em reconhecimento aos fatores de prognóstico mais recentes, promoveu-se uma melhor discriminação dos agrupamentos de estágio em relação ao da 7ª edição com o acréscimo de profundidade de invasão e da extensão extranodal, que estavam ausentes nas categorias T e N respectivamente (LYDIATT et al., 2017).

No Quadro 5, observaremos uma subdivisão do Estadiamento Geral de Tumores Malignos, o TNM, atualmente preconizado para propiciar o melhor tratamento, segundo as características da neoplasia, objetivando melhor prognóstico e sobrevida do paciente. A combinação dessas subcategorias determinará os estádios clínicos que variam de I a IVB.

**Quadro 5** - Estadiamento agrupado para tumores de cavidade oral, com p16 negativo

Estádio clínico	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0, T1-3 N1 M0
IVA	T4a N0-2 M0, T1-3 N2 M0
IVB	Qualquer T N3 M0, T4b qualquer M0 e Qualquer T qualquer M1

Fonte: Extraído de: Diretrizes oncológicas 2.

### 2.3 Modalidades de tratamentos do Câncer de Boca

O tratamento dos tumores e a seleção da modalidade única ou combinada de tratamento em oncologia são baseadas em várias considerações que incluem a localização do estadiamento da doença, da gradação histopatológica, a probabilidade do controle da doença, os resultados funcionais e cosméticos esperados, ressecabilidade do tumor, condição geral do paciente,



disponibilidade de recursos e conhecimentos especializados (HONORATO et al., 2009, HUANG; O'SULLIVAN, 2013).

O principal tratamento preconizado é a terapia cirúrgica, associada por radioterapia, que é uma prática comum de tratamento em fases iniciais da doença. A radioterapia e quimioterapia também são utilizadas como terapia paliativa em pacientes com carcinomas avançados de cabeça e pescoço, em que a qualidade de vida estaria muito prejudicada, assim como as limitações do sucesso de tratamentos cirúrgicos. A cirurgia, radiação e/ou quimioterapia depende da ressecabilidade e localização do tumor e da viabilidade de abordagens que visem à preservação de estruturas (GALBIATTI et al., 2013).

Para pacientes com características patológicas desfavoráveis, como status de margem envolvida, invasão perineural, permeação vascular ou linfática com disseminação extranodal ou múltiplos linfonodos envolvidos e diferenciação celular insuficiente, a radioterapia pós-operatória com a quimioterapia combinada demonstraram melhorar o controle local e regional e a sobrevida (BERNIER et al., 2004; COOPER et al., 2004; HUANG; O'SULLIVAN, 2013).

O princípio cirúrgico geral é o de remoção de todo o câncer com pelo menos 1 cm de margem. A terapia não cirúrgica pode ser de escolha quando o resultado funcional ou cosmético esperado da cirurgia possa vir a resultar em maior morbidade ou menor qualidade de vida do que a terapia não cirúrgica. Exemplos de tais situações incluem envolvimento bilateral da base da língua, doença extensa do palato mole ou acesso cirúrgico limitado. Normalmente, uma dissecação do pescoço é realizada quando há doença ganglionar clinicamente evidente ou risco significativo de metástase oculta (CHI; DAY; NEVILLE, 2015).

Conforme conduta informada pelo INCA/MS (2001), o tratamento será guiado pelo estadiamento do tumor. Para o estágio I, o tratamento preferencial é o cirúrgico. Quanto a necessidade de esvaziamento cervical:

- Nos casos de tumores localizados na língua, deve-se associar o esvaziamento cervical supra-omoióide devido ao risco de metástase cervical oculta.

- Se localizado em assoalho de boca, haverá indicativo deste esvaziamento somente no caso de caráter infiltrativo da lesão.

- Nos casos de pacientes com um linfonodo metastático sem extravasamento capsular, associar esvaziamento cervical radical modificado.

- Nos casos de pacientes com mais de um linfonodo metastático ou extravasamento capsular, associar esvaziamento cervical radical.

No estágio II, III e IV, o tratamento de primeira escolha continua sendo o cirúrgico e, nos casos de localização em língua ou assoalho bucal e presença de um ou mais linfonodos metastáticos ou extravasamento capsular, deve-se proceder a esvaziamento cervical eletivo supra-omohióide ou o esvaziamento cervical radical, como citado acima, para estágio I (CONDUTAS DO INCA/MS, 2001; BONFANTE et al., 2014).

A radioterapia é o método de tratamento local ou loco-regional para o câncer, que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo previamente e cuidadosamente demarcadas, conforme o caso necessitar. Para o câncer de boca, utiliza-se radioterapia externa (CONDUTAS DO INCA/MS, 2001).

A radioterapia apresenta diferentes finalidades como: curativa, previa, pré-operatória ou cito redutora; pós-operatória ou pós-quimioterapia, profilática e paliativa (anti-álgica, anti-hemorrágica) (BRASIL, 2015b). Assim a radioterapia é usada isoladamente para pequenos tumores ou para pacientes que não podem fazer cirurgia. Pode ser usada antes da cirurgia para eliminar células cancerosas e reduzir o tumor, porém a radioterapia neoadjuvante é menos comum devido aos efeitos deletérios sobre os tecidos que dificultam a cirurgia. Ela também pode ser usada após a cirurgia para destruir as células cancerígenas que podem permanecer na área (GLENNY et al., 2010).

A cicatrização da cirurgia acontece de quatro a seis semanas após a intervenção, assim preconiza-se o início, imediatamente após tal período, da radioterapia ou no máximo em 8 semanas (56 dias corridos) após a cirurgia (COOPER et al., 2004).

A radioterapia é indicada como tratamento complementar no caso de estágio III com pescoço positivo ou lesão primária T3, e em todos os casos de estágio IV. Tal tipo de tratamento será indicado, de forma exclusiva, a pacientes inoperáveis, como paliativo (CONDUTAS DO INCA/MS, 2001; BONFANTE et al., 2014).

A radioterapia é utilizada em pacientes adultos, pois em crianças e adolescentes, cada vez menos se utiliza a radioterapia, em virtude dos efeitos colaterais tardios ao desenvolvimento orgânico que ela acarreta (BRASIL, 2011a).

A quimioterapia é a forma de tratamento sistêmico do câncer, e seus medicamentos denominados “quimioterápicos” (ou antineoplásicos) são administrados em intervalos regulares, que variam de acordo com os esquemas terapêuticos. O tratamento quimioterápico consistirá na administração de um ou mais medicamentos em intervalos regulares (BRASIL, 2011a).

As finalidades da quimioterapia são: adjuvante à cirurgia primária, para melhorar o controle loco-regional, para casos com características patológicas desfavoráveis, como tratamento primário para casos em que os pacientes são incapazes de tolerar ou inadequados para cirurgia, e em tratamento de resgate no cenário de doença persistente ou recorrente. A radioterapia primária associada a quimioterapia pode ser usada na doença em estágio mais avançado; reservada para pacientes incapazes de tolerar ou que são inadequados para a cirurgia (HUANG; O'SULLIVAN, 2013).

A Portaria SAS 516/2015, que aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer da cabeça e pescoço, exclui da Tabela de Procedimentos a Quimioterapia do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço. Isso deu-se porque o tempo demonstrou que a quimioterapia adjuvante isolada não traz benefício para os doentes. O tratamento indicado é a associação da quimioterapia com a radioterapia (quimioradioterapia), seja para a finalidade paliativa, pré-operatória ou pós-operatória (adjuvante) e essa associação está contemplada no SUS, seja para qual finalidade for, conforme descrito nos procedimentos de quimioterapia prévia (BRASIL, 2015b).

No diagnóstico da recidiva loco-regional, a cirurgia de resgate é a primeira escolha de tratamento. A radioterapia exclusiva ou a quimioradioterapia é reservada às lesões irrecorríveis e/ou nos pacientes em condições clínicas precárias (CHEDID et al., 2009).

Tratamentos tardios exigem intervenções cirúrgicas extensas com prejuízo à qualidade de vida de tais pacientes, devido a sequelas estéticas e na função do sistema estomatognático (fala, mastigação, deglutição), e conseqüentemente, depressão e má nutrição (BIAZEVIC et al., 2010).

#### **2.4 Recidiva do câncer de boca**

A recidiva é um importante fator prognóstico, mesmo entre pacientes submetidos a um novo procedimento com finalidade curativa, os índices de controle da doença são baixos. Fisiologicamente, há duas possibilidades de recorrência a persistência do tumor, que permanece quiescente por longo período ou uma segunda lesão. Recorrência tardia parece estar mais relacionada às características do paciente do que ao efeito da terapêutica (AMAR et al., 2013).

O acompanhamento nos primeiros dois anos para paciente carcinoma espinocelular de boca e orofaringe visa ao diagnóstico das recidivas loco-regionais, após o terceiro ano, o diagnóstico de segundo tumor primário pode ocorrer (CHEDID et al., 2009).

Os tumores de boca e orofaringe têm metástase à distância, com índices de 5% a 20%. Os locais mais frequentemente onde são diagnosticadas as metástases via hematogênica, à

distância, são os pulmões, fígado e tecido ósseo. Quanto mais tardio for o diagnóstico do câncer e estádios mais avançados, maiores são as chances de o indivíduo apresentar a disseminação do mesmo (NEVILLE et al., 2016).

O custo-efetividade de tratamento para metástase de câncer carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço deve ser avaliado. As opções de tratamento para pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço recidivantes e com metástase são limitadas e o prognóstico é ruim. O uso de Nivolumab amplia a sobrevida em média em 4 meses em comparação com o Docetaxel e resultou em menos eventos adversos relacionados ao tratamento (ZARGAR et al., 2017).

A morbidade do tratamento e o prognóstico desfavorável devem ser considerados diante da indicação de tratamento cirúrgico de resgate, especialmente nas recidivas locais extensas e com indicação de resgate cirúrgico. A avaliação quanto à indicação de tratamento nas recidivas deve ser individualizada, e em algumas situações o tratamento ideal ao paciente é o paliativo, pois a cirurgia resgate pode fornecer apenas benefícios limitados e repercussão na qualidade de vida do paciente (GOODWIN, 2000).

## **2.5 Morbidade e comorbidade dos pacientes com câncer de boca**

Muitos pacientes que são tratados com sucesso por câncer bucal têm que lidar com as consequências devastadoras de seu tratamento. Isso pode afetar a aparência e a função como: comer, beber, engolir e falar. Essas sequelas podem levar a outros problemas, como depressão e deficiência nutricional. Os problemas de qualidade de vida são, portanto, especialmente importantes para tal grupo de pacientes (WARNAKULASURIYA, 2009).

Van Imhoff et al. (2016) observaram que a taxa de sobrevivência dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que continuaram a fumar foi 21% a 35% menor em comparação com os pacientes que pararam de fumar. A taxa de recorrência para o tabagismo continuado foi 23% e 30% maior, ressaltando a importância em se cessar o vício do tabagismo. Tais achados coincidem com as conclusões de Choi et al. (2016) em relação a importância da cessação do tabagismo, que pode ocasionar menor resposta à radioterapia e à quimioterapia, à cicatrização prejudicada da ferida, aumento de infecções, problemas circulatórios e complicações tardias.

As comorbidades mostraram afetar o curso da doença, a seleção do tratamento, complicações pós-operatórias e a sobrevida global em vários tipos de câncer, incluindo o câncer de cabeça e pescoço, e estão frequentemente associadas a uma maior utilização do tratamento com intenção não curativa (CHOKSHI et al., 2014). A ocorrência de comorbidades em

pacientes com câncer de cabeça e pescoço tem sido associada a uma menor sobrevida global (BOJE et al., 2013; LEE et al., 2016).

Boje et al. (2013), na Dinamarca, constataram que 36% dos pacientes apresentavam comorbidades no momento do diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço, esse estudo também constatou que o aumento da idade foi significativamente associado ao aumento de comorbidades apresentadas, e atingiu o patamar de 69% dos pacientes acometidos com alguma comorbidade no decorrer do estudo, além de destacarem a correlação entre o envelhecimento da população mundial e o aumento de comorbidades no momento do diagnóstico e tratamento.

Estudos conduzidos por Lee et al. 2016, ao investigarem a comorbidade como fator associado à sobrevida de câncer de boca, observaram que 59,8% dos pacientes apresentavam comorbidades (26,7% apresentaram comorbidades não associadas ao câncer e 33,1% apresentaram comorbidades associada ao câncer), sendo que a presença e os escores de comorbidades influenciaram significativamente os desfechos clínicos. Ressaltaram que fumar e consumir álcool, além de fator de risco para câncer bucal e do efeito carcinogênico, podem estar associadas a outras comorbidades sistêmicas.

## **2.6 Sobrevida do câncer de boca**

A análise de sobrevida possibilita a avaliação das estratégias de detecção precoce, como o acesso aos serviços de saúde, programas de rastreamento (*screening*) e de tratamento (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002).

A comparação internacional das tendências de sobrevivência revela diferenças muito amplas, que são atribuídas principalmente às diferenças no acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento preconizado, devido a disponibilidade e à qualidade de tratamento ofertado (ALLEMANI et al., 2015).

Ações para controlar os fatores de risco, bem como o exame clínico, feito por profissional de saúde capacitado, são consideradas as melhores formas de diminuir a incidência e a mortalidade. A identificação de lesões precursoras ou do câncer em estágios iniciais possibilita um melhor tratamento, com menos agressividade e, conseqüentemente, uma melhor sobrevida (BRASIL, 2015a).

A sobrevida ao mesmo tipo de câncer pode ser diferente conforme o estadiamento e região anatômica, como apresentado na Tabela 1, estando associados ao prognóstico dos pacientes.

**Tabela 1** – Percentual de Sobrevida segundo estadiamento do Câncer de Boca Sítio Primário

Sítio primário	Sobrevida em cinco anos Percentual / Estádio			
	I	II	III	IV
Língua oral	35-85	26-77	10-50	0-26
Assoalho da boca	58-75	40-64	21-43	0-15
Rebordo gengival	73	41	17	0-10
Mucosa jugal	77-83	44-65	20-27	0-18
Área retromolar	70	57,8	46,5	0-10
Palato duro	60-80	40-60	20-40	0-30

Fonte: INCA, BOCA. Regiões anatômicas e prognósticos. Disponível em <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/boca/regioes\\_anatomicas\\_e\\_prognosticos](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/boca/regioes_anatomicas_e_prognosticos)>, acesso em 11 nov 2017.

As taxas de sobrevivência apresentam o melhor resultado para o câncer do lábio, com mais de 90% dos pacientes com sobrevida por mais de cinco anos. Em geral, no câncer de boca, o prognóstico diminui com a doença avançada e aumenta a inacessibilidade do tumor. Para as neoplasias da língua e da cavidade oral, as mulheres apresentaram maiores taxas de sobrevivência do que os homens (WARNAKULASURIYA, 2009).

Fatores socioeconômicos e culturais podem atuar na incidência e mortalidade por câncer de boca. Com o passar dos anos e novas abordagem cirúrgicas e de reconstrução para pacientes sobreviventes, observa-se uma melhora considerável no resultado relatado na maneira como seus tecidos orais são reconstruídos (WARNAKULASURIYA, 2009).

Oliveira; Ribeiro-Silva; Zucoloto (2007), em Goiânia, no período de 1988 a 2003, evidenciaram um discreto incremento de incidência de câncer oral, com taxas de mortalidade que se mantiveram elevadas nos homens e estáveis nas mulheres; apontando o tabaco e o álcool como fatores que impediam a redução desta mortalidade.

A taxa de sobrevida global em cinco anos para câncer de boca no noroeste da Inglaterra (Rogers et al., 2009) foi 56%. Brandizzi, et al. (2008), em estudo conduzido na Argentina, apresentaram a taxa de sobrevida global de 39%. No Chile, Momares et al. 2014 registraram a taxa de sobrevida de 46%. Nos Estados Unidos, Osazuwa-Peters et al. (2016) observaram uma sobrevida global em dez anos de 30,8%.

A sobrevida global em cinco anos para câncer de boca no Brasil está baixa: os resultados de Bonfante et al. (2014) informaram uma taxa de 30% para sobrevida de câncer de boca. Montoro et al. (2008) observaram sobrevida global de 39% para pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca. Tais autores indicaram que a baixa sobrevida estaria associada ao alto número de pacientes com metástases no pescoço e com localização do tumor

na língua e assoalho bucal. Le Champion et al. (2017), ao avaliarem a sobrevida dos pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas bucal em Maceió, encontraram 27,8%. Souza-Cruz et al. (2014), em um estudo de câncer de boca no Sul de Minas, observaram 42% de sobrevida global.

## **2.7 Políticas públicas brasileiras relacionadas a saúde bucal**

A prevenção é a melhor estratégia que a Saúde Pública dispõe para que ocorra diminuição no quadro da incidência do câncer bucal no Brasil. Dados epidemiológicos servem para alertar os profissionais e acadêmicos da área de saúde, principalmente os Cirurgiões-dentistas, que têm a possibilidade de realizar um diagnóstico precoce da lesão, reconhecendo e identificando as lesões cancerizáveis da mucosa bucal, assim reduzindo as elevadas taxas de morbidade e mortalidade (CASTILLO et al., 2012).

Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço de cada região do país é de extrema importância para que se possa detectar possíveis variações no comportamento da doença, direcionar as atividades de promoção e prevenção em saúde, e promover o diagnóstico precoce, visando a um tratamento mais efetivo da população (SOUSA et al., 2016).

A Política de Saúde Bucal possibilita o acesso da população às ações de promoção, prevenção, recuperação e reabilitação em saúde bucal, entendendo que ela é fundamental para a saúde geral e para a qualidade de vida da população. A odontologia deve atuar no controle dos fatores de risco, diagnóstico precoce e atenção em saúde do paciente inclusive oncológico (LUCENA; PUCCA JÚNIOR; SOUSA, 2011).

Apesar dos avanços quantitativos, principalmente em relação à cobertura populacional e à ampliação do acesso aos serviços odontológicos, observados na Estratégia Saúde da Família, com o aumento do número e incentivo financeiro para equipes de saúde bucal, ainda é possível identificar grande dificuldade na modificação do modelo assistencial, em relação à reorientação e reorganização de atenção estruturada para Estratégia Saúde da Família (TORRES-PEREIRA et al., 2012).

Observa-se que frequentemente os indivíduos com câncer de boca são acolhidos como demanda espontânea, sendo que, em muitos casos, inicia na atenção primária um fenômeno de sucessivos atrasos, do diagnóstico à referência, que acabam por adiar as possibilidades de abordagem precoce e conseqüentemente limitam as chances de sobrevida dos pacientes (TORRES-PEREIRA, 2010).

Estudos indicam que há necessidade de educação continuada para que o dentista e a equipe de saúde bucal realizem o exame clínico com o objetivo de detecção de lesões potencialmente malignas. Investir em educação continuada pode reduzir as barreiras associadas ao diagnóstico precoce, bem como o tempo gasto entre a auto percepção dos sinais e sintomas até o tratamento (GÓMEZ, et al., 2010; TORRES-PEREIRA et al., 2012).

Com objetivo de que a educação continuada tenha impacto nos indicadores de morbimortalidade do câncer de boca, o público-alvo deve ser a equipe de saúde, e não somente o cirurgião-dentista. Além disso, todas as oportunidades e formatos de ensino são válidos, desde que não vinculados com o modelo tradicional de ressaltar exclusivamente aspectos clínicos de lesões. Para além da apresentação de lesões, o treinamento deve ser também dirigido à orientação de controle dos fatores envolvidos direta ou indiretamente com a gênese do câncer, como a cessação de fumar (TORRES-PEREIRA et al., 2012).

A capacitação para detecção precoce do câncer bucal deve contemplar os aspectos epidemiológicos, o diagnóstico diferencial, os sinais e sintomas precoces, as lesões orais potencialmente malignas, meios de diagnóstico como a citologia, uso de azul de toluidina e técnicas de biópsia incisional (considerada padrão-ouro) para diagnóstico (SILVERMAN; RANKIN, 2010).

A capacitação com enfoque coletivo e colaborativo, associada com a realidade dos principais determinantes da saúde da comunidade, influencia positivamente as atitudes e comportamentos dos participantes, sobre o conhecimento do câncer de boca e fatores de risco e, potencialmente, podem fazer a diferença na prevenção, detecção precoce e no rastreamento de pacientes em estágios iniciais ou com fatores de risco existentes (TORRES-PEREIRA et al., 2012).

Torres-Pereira (2010) ao dissertar sobre campanhas para o câncer oral, ressalta o autoexame bucal e triagem para câncer bucal como um método não-invasivo, de baixo custo, confiável e aplicável em massa para controlar a incidência de câncer bucal. Além disso, seus benefícios visam identificar e corrigir, o mais precocemente possível, qualquer desvio da normalidade, com o diagnóstico, o tratamento e à limitação do dano. O paciente seria capaz de identificar lesões suspeitas por malignidade e ir a uma instituição de cuidados de saúde primária ou secundária de saúde.

O Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade dos Centros de Especialidades Odontológicas (PMAQ-CEO), na categoria do Processo de Trabalho, enfatiza a



ação da capacitação dos profissionais da atenção básica para a detecção do câncer de boca (BRASIL, 2013).

O rastreamento é o exame de pessoas aparentemente saudáveis e assintomáticas com o objetivo de selecionar aquelas com maiores chances de ter uma enfermidade por apresentarem alterações, portanto, devem ser encaminhadas para investigação diagnóstica. A finalidade de qualquer tipo de rastreamento é a redução da morbimortalidade pela doença pelo diagnóstico precoce, o câncer da cavidade oral apresenta recomendação para rastreamento (BRASIL, 2011a).

A estratégia de triagem de pacientes em comunidade, para lesões potencialmente malignas ou com risco de desenvolvimento de câncer bucal, pode reduzir a mortalidade e apresenta melhores resultados, quando direcionada a pessoas que usam tabaco, álcool ou ambos (TORRES-PEREIRA, 2010).

## **2.8 Frequência de tabagismo e envelhecimento na população brasileira**

A exposição ao tabagismo, sendo ela na forma ativa ou passiva, diminuiu substancialmente nas últimas décadas em muitos países economicamente desenvolvidos, onde os riscos para a saúde são bem reconhecidos e os programas de prevenção do tabaco foram estabelecidos há muito tempo. Nos Estados Unidos, a prevalência de tabagismo atingiu o pico na década de 1960 e desde então recuou, fato que contribuiu para o declínio nas taxas de incidência de câncer da cavidade oral (SIMARD; TORRE; JEMAL, 2014).

Tal redução foi observada no Brasil a partir de 1989, quando havia aproximadamente 27,7 milhões de fumantes, enquanto que em 2008, o número de tabagistas era quase 24,8 milhões (BRASIL, 2011b). Dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel 2014) indicam que 10,8% dos brasileiros mantêm o hábito de fumar, representando 21,8 milhões de fumantes. Esse conjunto de pesquisas aponta na direção de uma queda gradual da prevalência de tabagismo no país (BRASIL, 2015c).

O envelhecimento é outro fator que contribui para o desenvolvimento do câncer. A incidência de câncer aumenta com a idade, provavelmente devido a uma acumulação de riscos para o câncer. A acumulação global de risco é combinada com a tendência de mecanismos de reparo celular serem menos efetivos à medida que a pessoa envelhece (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017b).

O risco em desenvolver o câncer oral aumenta com a idade e a maioria dos casos ocorre em pessoas com mais de 50 anos. Um importante fator de risco do câncer de boca é a relutância

de pessoas idosas a frequentar um serviço de saúde com intuito de diagnosticar alterações presentes; e com isto o câncer pode ser diagnosticado em estágios mais avançados. Em contraste, a geração mais jovem e instruída busca ajuda médica mais cedo, ou seja, assim que se suspeita de câncer (SIMARD; TORRE; JEMAL, 2014).

A mudança da estrutura populacional, com o aumento da esperança de vida e o maior acesso ao serviço de saúde, por meio de tratamentos específicos e programas de rastreamento para a detecção precoce da lesão, refletem as elevadas taxas da doença (FERREIRA et al., 2012).

O aumento da ocorrência das doenças crônicas, observado nas últimas décadas, pode ser creditado às mudanças no comportamento e estilo de vida, melhoria na qualidade da assistência em relação às doenças infecto parasitárias, a industrialização, a urbanização e o envelhecimento populacional (BRASIL, 2012; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017b).

No censo de 2000, a população com 60 anos ou mais era de 14.5 milhões de idosos. Dados do censo do IBGE de 2010, já contabilizavam 20.5 milhões de idosos (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2018b). A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2016 confirma a tendência de envelhecimento do país, pois seus dados estimavam 29,6 milhões de idosos (BRASIL, 2018c).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar a sobrevida global de pacientes com câncer de boca, diagnosticados entre 2005 a 2009, que receberam tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde Brasileiro.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- 1- Descrever os aspectos epidemiológicos como: sexo, idade ao início do tratamento, localização anatômica da neoplasia, estadiamento, modalidade de tratamento recebido, distribuição por regiões geográficas e presença de comorbidade dos pacientes diagnosticados com câncer de boca entre 2005 a 2009 e que receberam tratamento oncológico pelo SUS no Brasil.
- 2- Estimar a taxa de sobrevida de pacientes diagnosticados com câncer de boca entre 2005 a 2009 e que receberam tratamento oncológico pelo SUS, no Brasil.
- 3- Avaliar os fatores associados a sobrevida do câncer de boca, no período de 2005 a 2009, no Brasil.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### Descrição da pesquisa e material

Estudo observacional analítico de coorte retrospectivo utilizando a Base Nacional em Oncologia (Base Onco), desenvolvida por meio de pareamento determinístico-probabilístico dos sistemas de informação de saúde: ambulatorial (SIA), hospitalar (SIH) e de mortalidade (SIM). A Base Onco determinou a recomposição da trajetória de tratamento oncológico dos pacientes que foram diagnosticados com qualquer câncer e que receberam tratamento oncológico pelo SUS no período de 2000 a 2015, com a geração de um cadastro único para esses pacientes. O procedimento metodológico para desenvolvimento da Base Onco foi semelhante ao procedimento de construção da Base Terapia Renal Substitutiva (CHERCHIGLIA et al., 2007).

Foram incluídos nesta análise os pacientes com câncer de boca identificados na Base Onco que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: data do primeiro tratamento oncológico registrada entre 01 jan. 2005 a 31 dez. 2009; estágio clínico de I a IV; e idade entre 19 e 100 anos. Os pacientes com menos de 19 anos não foram incluídos no estudo, pois o protocolo de tratamento costuma ser diferenciado, inclusive quanto a autorização e ao pagamento dos procedimentos pelo SUS (BONFANTE et al., 2014; BRASIL, 2015b).

Foram excluídos pacientes que realizaram somente cirurgia, pacientes com a localização anatômica de lábio, pois essa neoplasia tem como principais fatores de risco a exposição solar e fenótipo relacionado à pigmentação da pele (Honorato et al., 2009, Glenny et al., 2010, Bonfante et al., 2014), neoplasias das glândulas salivares, e todos os sarcomas e linfomas foram excluídos, pois, têm etiologia e tratamentos diferentes (GLENNY et al., 2010).

As variáveis candidatas a explicativas nos modelos de estudo do tempo de sobrevivência foram: sexo, estadiamento clínico ao primeiro tratamento oncológico, localização anatômica da neoplasia, região de residência do paciente, presença de comorbidade, e ocorrência de internação, excluindo-se aquelas para tratamento cirúrgico do câncer de boca e modalidade do tratamento oncológico.

Como variável resposta, foi utilizado o tempo entre o primeiro tratamento do câncer de boca e a ocorrência de óbito por qualquer causa (sobrevida global).

A categorização da faixa etária está em acordo com as Normas Internacionais para Sobrevivência do Câncer ICSS (Gatta et al., 2015).

## **Análise Estatística**

A análise incluiu a descrição do perfil dos pacientes de câncer de boca no período de 2005 a 2009 no Brasil. Para a análise de sobrevida global, foram utilizados os dados do tempo decorrido entre a data do primeiro tratamento, entre 2005 e 2009, até o óbito dos pacientes independentemente da causa, ou até completarem cinco anos de acompanhamento. Foram censurados os pacientes que permaneceram vivos até o término do estudo e não encontrados na base do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) até 31 dez. 2014.

Na análise exploratória dos dados, utilizou-se o método de Kaplan-Meier para estimar a sobrevida. Após a análise inicial, as variáveis que apresentaram significância estatística pelo teste de log-rank foram consideradas de importância, e foram submetidas à análise univariada por meio do Modelo Estendido de Cox, no qual o desfecho era o óbito por qualquer causa.

Para entrada na análise multivariada do Modelo de Cox Estendido, foi utilizado o critério de significância estatística obtida na análise univariada de Cox com um nível de significância de  $p < 0,20$ . De acordo com sua significância estatística ou importância clínico-epidemiológica, as variáveis foram inseridas nos Modelos de Cox Estendidos.

## **O Modelo de Cox de Riscos Proporcionais e o Modelo de Cox Estendido.**

A principal suposição da regressão de Cox de riscos proporcionais é que as taxas de risco (hazard) dos grupos em estudo são proporcionais ao longo do tempo de acompanhamento. A validade dos resultados obtidos a partir do ajuste do Modelo de Cox de Riscos Proporcionais depende da veracidade da suposição de riscos proporcionais. Neste trabalho, essa suposição foi examinada pelo teste de resíduos de Schoenfeld e pelo método gráfico de análise das curvas de sobrevivência, como descrito por KLEINBAUM; KLEIN (2012). A violação da suposição de riscos proporcionais também foi avaliada por Curvas de Kaplan-Meier. Se a suposição função de risco for verdadeira, este gráfico seria uma linha horizontal. No caso de violação do pressuposto de taxas de riscos proporcionais foi aplicado um Modelo de Cox Estendido com um termo de interação entre o tempo de sobrevivência e a variável problemática (TABLEMAN; KIM, 2004). No termo de interação do modelo estendido, foi utilizada a escala logarítmica para o tempo, que é a escolha usual. O cálculo dos intervalos de confiança para o modelo de Cox Estendido é detalhado no APÊNDICE D.

As análises dos fatores associados a sobrevida foram realizadas por meio do Modelo de Cox Estendido, uma vez que o pressuposto de proporcionalidade não pode ser considerado válido para a maioria das análises univariadas de Cox construídos para cada uma das variáveis

candidatas a explicativas. As análises descritivas e de sobrevida foram realizadas no software livre R (R Core Team, 2017).

### **Aspectos Éticos**

Este estudo é parte do projeto “Avaliação Econômico-Epidemiológica do Tratamento Oncológico no Sistema Único de Saúde”, conduzido pelo Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 29 de abril de 2009 (ETIC 072/09).

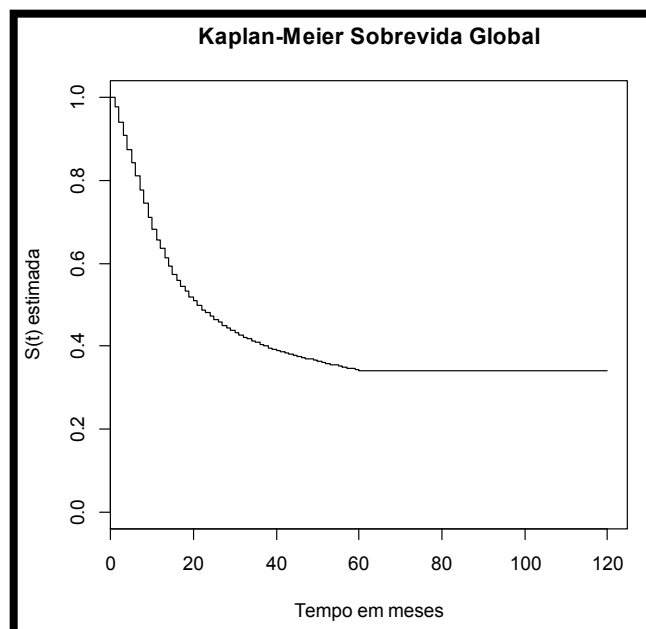
O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou ainda, no dia 20 de maio 2015, o projeto de pesquisa intitulado “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde” – CAAE 44121315.2.0000.5149.

## 5 RESULTADOS<sup>3</sup>

Dos pacientes da Base Onco (N= 3 575.077), 22.898 pacientes foram selecionados por apresentarem o diagnóstico de câncer de boca e terem iniciado o tratamento oncológico no SUS entre 2005 a 2009. Dentre eles, 10.292 foram excluídos, pois não possuíam o estadiamento (realizaram somente cirurgia oncológica: 8.630), os outros apresentavam estadiamento 0 ou in situ (665) ou foram removidos, pois apresentavam câncer de lábio C00 (997). Desse modo, 12.606 pacientes preencheram os critérios de inclusão.

O tempo de seguimento dos pacientes foi de cinco anos, tempo mediano de sobrevida global de 21 meses (IC 95% 20 meses - 22 meses). A taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 34,1%, como mostrado no Gráfico 1. Nesse estudo, foram observados 8.306 óbitos para sobrevida global no período de 2005 a 2014, durante o período de acompanhamento de cinco anos após o início do tratamento.

A idade mediana dos pacientes ao iniciar tratamento de câncer de boca foi 58 anos, a média de idade foi 58,9 anos com desvio padrão (DP) de 12,6 anos. Entre as mulheres, a idade média de início de tratamento foi 62,3 anos (DP=15,3 anos), e entre os homens, a idade média foi de 57,9 anos (DP=11,5 anos).

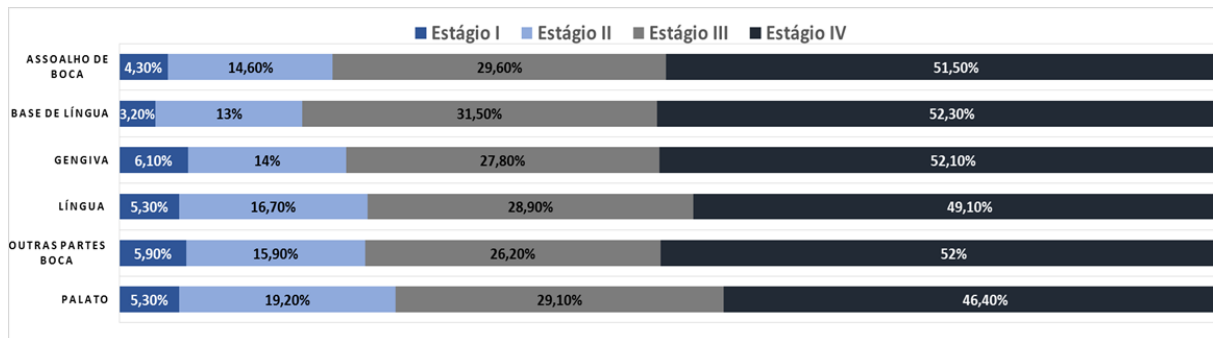


**Gráfico 1.** Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global

Fonte: Base Onco,2019.

<sup>3</sup> O artigo de resultados, que contempla os principais resultados descritos neste capítulo, é apresentado no Apêndice C.

O Gráfico 2 apresenta a distribuição de frequências do estágio conforme localização na boca, informando que o início do tratamento está ocorrendo predominantemente em estágios avançados, para todas as localizações.



**Gráfico 2.** Distribuição dos estágios conforme localização do câncer na boca

Fonte: Base Onco, 2019.

A Tabela 2 apresenta a estatística descritiva dos dados dos pacientes estudados. Observa-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (77,0%), com idade entre 45 e 74 anos (77,1%), estava em estádios avançados (III e IV: 79,5%), com a localização anatômica da neoplasia em língua (30,1%) e em assoalho bucal (21,7%). Foram detectados mais casos entre os que residiam na região Sudeste (51,8%). Além disso, 94,3% dos pacientes apresentaram algum tipo de comorbidade durante o tratamento; 81,4% apresentou internação, exceto aquelas para tratamento cirúrgico do câncer de boca, e 40,1% dos pacientes tinham modalidade de tratamento que a cirurgia foi associada à quimioterapia, a radioterapia ou as três terapias combinadas.

**Tabela 2** - Análise Descritiva dos dados dos pacientes tratados para Câncer de Boca no SUS entre 2005 a 2014 (N = 12.606), óbitos, estimativas para Sobrevida (S) e tempo mediano (TM) nos grupos de pacientes estudados.

Variável	n (%)	Óbitos		S % (IC 95%)	TM (meses)
		Não	Sim		
<b>Sexo</b>					
Masculino	9712 (77)	1233 (9,8)	1661 (13,2)	31,6 (30,6 – 32,5)	20
Feminino	2894 (23)	3051(24,2)	6661 (52,8)	42,7 (40,9 – 44,5)	32
<b>Faixa Etária</b>					
19 a 44 anos	1355 (10,7)	569 (4,5)	786 (6,2)	42,1 (39,5 – 44,8)	29
45 a 54 anos	3567 (28,3)	1188 (9,4)	2379 (18,9)	33,5 (32,0 – 35,1)	21
55 a 64 anos	3754 (29,8)	1303 (10,3)	2451 (19,4)	34,8 (33,4 – 36,4)	22
65 a 74 anos	2392 (19,0)	801 (6,4)	1591 (12,6)	33,7 (31,8 – 35,6)	22
Acima de 75 anos	1538 (12,2)	423 (3,4)	1115 (8,9)	27,5 (25,4 – 29,8)	15



**Tabela 2** - Análise Descritiva dos dados dos pacientes tratados para Câncer de Boca no SUS entre 2005 a 2009 (N = 12.606), estimativas para Sobrevida (S) e tempo mediano (TM) nos grupos de pacientes estudados.

Variável	n (%)	Óbito		S % (IC 95%)	TM (meses)
		Não	Sim		
(continua)					
<b>Estadiamento Clínico</b>					
Estádio I	609 (4,8)	320 (2,5)	289 (2,3)	52,5 (48,7 – 56,7)	52,5% vivos*
Estádio II	1984 (15,7)	902 (7,2)	1082 (8,6)	45,8 (43,6 – 48,0)	48
Estádio III	3665 (29,1)	1375 (10,9)	2290 (18,2)	37,6 (36,1 – 39,2)	28
Estádio IV	6348 (50,4)	1687 (13,3)	4661 (37,0)	26,7 (25,6 – 27,8)	15
<b>Localização do Câncer na Boca</b>					
Assoalho da Boca	2738 (21,7)	975 (7,7)	1763 (14,0)	35,8 (34,0 – 37,6)	26
Língua	3789 (30,1)	1306 (10,4)	2483 (19,7)	34,5 (33,1 – 36,1)	20
Base de língua	2123 (16,8)	653 (5,2)	1470 (11,7)	30,8 (28,9 – 32,8)	19
Outras Partes da Boca	2024 (16,1)	701 (5,5)	1323 (10,5)	34,8 (32,8 – 37,0)	21
Palato	1590 (12,6)	532 (4,2)	1058 (8,4)	33,6 (31,4 – 36,1)	22
Gengiva	342 (2,7)	117(0,9)	225 (1,8)	34,5 (29,8 – 39,9)	29
<b>Região de Residência</b>					
Sudeste	6534 (51,8)	2041 (16,2)	4493 (35,6)	31,5 (30,3 – 32,6)	20
Nordeste	2675 (21,2)	1064 (8,5)	1611 (12,8)	39,8 (38,0 – 41,7)	25
Sul	2269 (18,0)	770 (6,1)	1499 (11,9)	34,0 (32,1 – 36,0)	23
Centro-Oeste	703 (5,6)	242 (1,9)	461 (3,7)	34,4 (31,1 – 38,1)	21
Norte	425 (3,4)	167 (1,3)	258 (2,0)	39,3 (34,9 – 44,2)	24
<b>Comorbidade</b>					
Não	720 (5,7)	673 (5,3)	47 (0,3)	93,5 (91,7 – 95,3)	93,5% vivos*
Sim	11886 (94,3)	3611 (28,6)	8275 (65,6)	30,5 (29,7 – 31,4)	19
<b>Internação exceto aquelas para tratamento cirúrgico do câncer de boca</b>					
Não	2339 (18,6)	1167 (9,3)	1172 (9,3)	50,0 (48,0 – 52,0)	60
Sim	10267 (81,4)	3117 (24,7)	7150 (56,7)	30,5 (29,6 – 31,4)	20
<b>Modalidade de tratamento oncológico</b>					
Quimioterapia exclusiva	1022 (8,1)	289 (2,3)	733 (5,8)	28,3 (25,6 – 31,2)	11
Tratamento oncológico associado a cirurgia	5055 (40,1)	2038 (16,2)	3017 (23,9)	40,5 (39,2 – 41,9)	37
Quimioterapia e Radioterapia	3320 (26,3)	872 (6,9)	2448 (19,4)	26,3 (24,8 – 27,8)	14
Radioterapia exclusiva	3209 (25,5)	1085 (8,6)	2124 (16,9)	33,9 (32,3 – 35,6)	14
<b>Sobrevida Global por Câncer de Boca</b>				34,1 (33,3 – 34,9)	
<b>Tempo mediano de Sobrevida Global por Câncer de Boca</b>					20(21 - 22)

Fonte: Base Onco, 2019.

\*O tempo mediano não é apresentado e sim a porcentagem de pessoas vivas ao final do tempo de acompanhamento, pois mais de 50 % dos pacientes estudados nessa categoria permaneceram vivos aos 60 meses.

A estimativa de sobrevida (S) por grupo de pacientes também é apresentada na Tabela 2. A taxa de sobrevida global em cinco anos para o sexo feminino foi de 42,7 % (IC 95%: 40,9 – 44,5), superior à do sexo masculino 31,6 % (IC 95%: 30,6 – 32,5). A faixa etária de 19 a 44 anos teve a maior sobrevida 42,1% (IC 95%: 39,5 – 44,8), enquanto que pacientes com 75 anos ou mais tiveram sobrevida estimada em 27,5% (IC 95%: 25,4 – 29,8). Quanto ao estadiamento, pacientes do estágio I tiveram sobrevida estimada em 52,5%, com decréscimo da S para os estádios mais avançados, os pacientes do estágio IV tiveram S estimada em 26,7%. Entre os que não apresentaram nenhuma comorbidade durante o tratamento, a S estimada foi de 93,5%, estatisticamente maior do que o grupo de pacientes que apresentaram alguma comorbidade ao longo do tempo de seguimento (30,5%), pacientes com tratamento oncológico associado a cirurgia apresentaram melhor sobrevida (40,5%), aos cinco anos de acompanhamento, comparado aos que só realizaram quimioterapia, 28,3%.

O grupo feminino apresentou tempo mediano de sobrevida maior do que o grupo masculino (32 meses e 20 meses, respectivamente). Dos pacientes em estágio I, 52,5% estavam vivos no final do acompanhamento aos 60 meses, enquanto pacientes do estágio IV tiveram tempo mediano de sobrevida de 15 meses. Pacientes com câncer de base de língua apresentaram pior tempo mediano de sobrevida (19 meses), enquanto os pacientes de câncer de gengiva tiveram o melhor tempo mediano (29 meses). Dos pacientes que não apresentaram comorbidade durante o tratamento, 93,5% estavam vivos ao final do acompanhamento, enquanto o tempo mediano de sobrevida do grupo de pacientes que apresentaram alguma comorbidade foi de 19 meses. Pacientes que realizaram o tratamento cirúrgico associado a outro tratamento oncológico tiveram o tempo mediano superior (37 meses), diferentemente daqueles que tiveram o tratamento quimioterápico exclusivo (11 meses), como apresentado na Tabela 2.

Foram selecionadas para o Modelo Múltiplo de Cox todas as variáveis importantes para o modelo e que apresentaram valor p da análise não ajustada menor ou igual a 0,20 para a medida de associação. Em seguida, foi investigado se as variáveis de exposição mantiveram a proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo (pressuposto para a regressão de Cox) através da análise de resíduos de Schoenfeld. Caso não exista proporcionalidade, o efeito da variável é tempo-dependente.

Utilizou-se a curva da estimativa de Kaplan-Meier para auxiliar a visualização do comportamento dos resíduos em cada um dos pontos do gráfico, por categoria da variável de exposição conforme apresentado no Apêndice A. Assim, foi possível detectar uma estrutura tempo-dependente quando as curvas de pelo menos duas categorias da variável se cruzassem.

Como a maioria de nossas variáveis foram tempo-dependente inviabilizou-se a utilização do Modelo de Cox Proporcional, portanto, foi utilizado o Modelo de Cox Estendido.

A verificação da suposição de Hazards Proporcionais e estudo da possibilidade de agrupar categorias foi apresentado no apêndice B a variável faixa etária, quando agrupada como apresentado se tornou proporcional e possibilitou sua utilização como variável de ajuste para o Modelo de Cox Estendido.

A modalidade de tratamento foi agrupada conforme a literatura relata, como prognóstico semelhante, assim pacientes que realizaram exclusivamente quimioterapia ou radioterapia foram categorizados separadamente; pacientes que realizaram quimioterapia associada a radioterapia, também apresentaram sua categorização diferenciada de pacientes que realizaram as terapêuticas associadas ao tratamento cirúrgico. Não foi possível conforme limitação da base de dados analisar pacientes que realizaram somente cirurgia.

A Tabela 3 apresenta os resultados dos ajustes dos Modelos de Cox Estendido (versão univariada), para a análise da sobrevida global em cinco anos. Todos os modelos foram ajustados por faixa etária. Foram selecionadas para o Modelo Multivariado as variáveis: sexo, estadiamento clínico do tumor ao iniciar tratamento oncológico, localização anatômica do tumor, região de residência no início do tratamento, comorbidade, internação exceto aquelas para tratamento cirúrgico do câncer de boca e modalidade de tratamento oncológico.

**Tabela 3** - Resultados dos Modelos Univariados de Cox Estendidos: Hazard Ratio (HR) para óbito por câncer de boca de pacientes que iniciaram tratamento em 2005 a 2009 no SUS e foram acompanhados durante 5 anos. Modelos ajustados por faixa etária.

<b>Características</b>	<b>Coefficiente principal da categoria</b>	<b>Coefficientes de Interação das Categorias com o Tempo (Escala logarítmica)</b>
<b>Sexo</b>		
Feminino	Ref.	---
Masculino	0,071	0,098*
<b>Estadiamento Clínico</b>		
Estádio I	Ref.	---
Estádio II	0,177	0,006
Estádio III	0,775	-0,125
Estádio IV	1,423	-0,253*

**Tabela 3** - Resultados dos Modelos Univariados de Cox Estendidos: Hazard Ratio (HR) para óbito por câncer de boca de pacientes que iniciaram tratamento em 2005 a 2009 no SUS e foram acompanhados durante 5 anos. Modelos ajustados por faixa etária.

(Continua)

<b>Características</b>	<b>Coefficiente principal da categoria</b>	<b>Coefficientes de Interação das Categorias com o Tempo (escala logarítmica)</b>
<b>Localização do Câncer na Boca</b>		
Assoalho da Boca	Ref.	----
Língua exceto base de língua	0,591*	-0,210*
Base de língua	0,632*	-0,185*
Outras Partes da Boca	0,734*	-0,092*
Palato	0,290*	-0,275*
Gengiva	0,723*	-0,268
<b>Região de Residência</b>		
Sudeste	Ref.	----
Nordeste	0,164*	-0,157*
Norte	0,081*	-0,112*
Centro Oeste	0,132*	-0,075*
Sul	-0,017	-0,019*
<b>Comorbidade</b>		
Não	Ref.	----
Sim	1,129*	0,767*
<b>Internação exceto aquelas para tratamento cirúrgico do câncer de boca</b>		
Não	Ref.	----
Sim	-0,405*	0,377*
<b>Modalidade de tratamento oncológico</b>		
Quimioterapia exclusiva	Ref.	----
Tratamento cirúrgico associado	-3,349*	1,178*
Quimioterapia e Radioterapia	-1,520*	0,671*
Radioterapia exclusiva	-0,436*	0,122*

Fonte: Base Onco, 2019.

\* Valor  $P < 0,20$ . Todas as características que tiveram ao menos um dos coeficientes com valor  $P < 0,20$  foram selecionadas para o Modelo Multivariado de Cox Estendido.

A Tabela 4 apresenta os resultados do Modelo de Cox Estendido Multivariado para a sobrevida global de cinco anos no Brasil. Permaneceram no modelo final as variáveis (valor  $p < 0,05$  em ao menos um dos coeficientes): estágio clínico do tumor ao início do tratamento, localização anatômica do tumor, região de residência no início do tratamento, comorbidade, internação e modalidade do tratamento oncológico.

A variável sexo perde a sua significância estatística e os dois grupos podem ser considerados iguais na taxa de risco de óbito, quando essa comparação é ajustada pelas demais variáveis, além de não ser tempo-dependente.

Pacientes diagnosticados em estágio III mostraram risco aumentado, 1,75 (IC 95%: 1,20 - 2,56) e no estágio IV é 3,26 (2,26- 4,70) no 1º mês, comparados com aqueles com estadiamento I. A hazard do estágio IV é considerada diferente da hazard do estágio I em todos os tempos, mas essa diferença diminui com o passar do tempo, e aos 60 meses, a HR é de 1,36 (1,07 – 1,71).

Aqueles pacientes cuja localização do tumor era em língua apresentaram aumento da taxa de risco 31% maior em relação aos pacientes diagnosticados com tumor no assoalho de boca no 1º mês (IC 95%: 1,10-1,55) e, no 6º mês, era 13% (IC 95%: 1,05-1,21). A taxa de risco com localização de base de língua e gengiva não foi considerada estatisticamente diferente de assoalho de boca. A localização palato foi considerada como um fator protetor para o prognóstico de sobrevida em relação ao assoalho de boca, com uma redução na taxa de risco de 23% no 1º mês (0,77; IC 95%: 0,62-0,96), e 14% no 3º mês (0,86; IC 95%: 0,75- 0,99). O conjunto de localização definido como outras partes da boca foi um fator protetor a partir do 48º mês, com uma redução de riscos de 16% em relação ao assoalho bucal (0,84; IC 95%: 0,74- 0,96).

O risco no grupo dos pacientes que apresentaram alguma comorbidade durante o tratamento é sempre maior. No entanto, dado o tamanho do IC, principalmente para tempos maiores, esses resultados devem ser interpretados com cautela. Esse desequilíbrio na HR pode ser devido ao fato de que no grupo dos que não tiveram comorbidades a proporção de óbitos em cinco anos foi bem menor (6,5%) do que no grupo dos que tiveram alguma comorbidade (69,6%).

O risco no grupo com internações é 24,2% (IC 95%: 1,06 -1,45) maior do que aqueles que não tiveram internação e as hazards dos dois grupos podem ser consideradas proporcionais ao longo do tempo (a HR não é tempo-dependente).



Tabela 4 - Resultados do Modelo Multivariado de Cox Estendido: Hazard Ratio (HR) para óbito por câncer de boca (IC95%) de pacientes que iniciaram tratamento em 2005 a 2009 no SUS e foram acompanhados durante 5 anos. Modelos ajustados por faixa etária.

(continua)

<b>Modalidade de tratamento oncológico</b>								
Quimioterapia exclusiva	Ref.							
Tratamento cirúrgico associado	0.04 (0.03-0.05)	0.13 (0.11-0.15)	0.27 (0.24-0.29)	0.55 (0.50-0.61)	1.14 (0.99-1.31)	2.36 (1.94-2.87)	2.98 (2.40-3.70)	< 0.05
Quimioterapia e Radioterapia	0.22 (0.18-0.27)	0.44 (0.39-0.49)	0.67 (0.62-0.73)	1.03 (0.93-1.14)	1.58 (1.37-1.83)	2.43 (2.00-2.95)	2.79 (2.25-3.45)	< 0.05
Radioterapia exclusiva	0.83 (0.69-0.99)	0.95 (0.85-1.06)	1.04 (0.95-1.13)	1.13 (1.02-1.26)	1.23 (1.06-1.43)	1.34 (1.10-1.64)	1.38 (1.11-1.72)	< 0.05

Fonte: Base Onco, 2019

\*\* O Hazard Ratio HR atribuído ao grupo é constante durante o período de acompanhamento (coeficiente de interação da variável com o tempo de sobrevivência não é significativo, indicando que a suposição de Hazards proporcionais pode ser considerada válida quando o modelo é ajustado por faixa etária na presença de outras variáveis).

A região Sul apresentou diferença estatística de sobrevida para câncer de boca em relação a região Sudeste e, no 1º mês, apresentou um risco de 18% de óbito maior que na região Sudeste (IC 95%: 1.01-1.38).

A categoria quimioterapia exclusiva apresentou um fator de risco para o óbito em relação às outras modalidades de tratamentos nos seis primeiros meses de acompanhamento dos pacientes. Os pacientes que fizeram cirurgia associada a outro tratamento tiveram uma taxa de risco menor no primeiro ano de estudo do que quem realizou somente quimioterapia, com HR de 0,04 no 1º mês (IC 95%: 0,03-0,05) e no 12º mês de 0,55 (IC 95%: 0,50-0,61). Os pacientes que realizaram quimioterapia e radioterapia, apresentaram HR de 0,22 no 1º mês (IC 95%: 0,18-0,27), e no 6º mês, de 0,67 (IC 95%: 0,62-0,73). Pacientes que realizaram radioterapia exclusiva também apresentaram menor taxa de risco no 1º mês (0,83; IC 95%: 0,69-0,99) e no 3º mês (0,95; IC 95%: 0,85-1,06) do que aqueles que só realizaram quimioterapia.



## 6 DISCUSSÃO

Este trabalho permitiu o estudo da sobrevida dos pacientes diagnosticados com câncer de boca, assistidos pelo SUS, no período de 2005 a 2009, e dos fatores associados à essa sobrevida.

O predomínio de casos que iniciaram tratamento em estádios avançados da doença (29,1% no estágio III, 50,4% no estágio IV, totalizando 79,5%), a predominância do sexo masculino (77%) observado no presente estudo é confirmada com a caracterização da população em outros estudos (MONTORO et al., 2008; WARNAKULASURIYA, 2009; SANTOS; BATISTA; CANGUSSU, 2010; ALMEIDA et al., 2011; BONFANTE et al., 2014).

Foram detectados mais casos nas regiões Sudeste, Nordeste e no Sul, provavelmente pela maior densidade populacional. Resultados consistentes aos achados de estudos anteriores também foram observados quanto à distribuição da população estudada, segundo faixa etária acima de 45 anos (GATTA et al., 2015). Assim como as localizações mais frequentes de língua e assoalho bucal (HONORATO et al., 2009; BONFANTE et al., 2014; SOUZA-CRUZ et al., 2014; LE CAMPION et al., 2017).

A taxa de sobrevida global em cinco anos foi 34,1% para o câncer de boca, o que corrobora com os resultados de Bonfante et al. (2014), que encontraram uma taxa de 30%. Em sua investigação, Montoro et al. (2008) observaram sobrevida global de 39% para pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca. Tais autores indicaram que a baixa sobrevida estaria associada ao alto número de pacientes com metástases em pescoço e com localização do tumor em língua e assoalho bucal. Em estudo conduzido na Argentina, Brandizzi et al. (2008) reforçaram esses resultados para a taxa de sobrevida global de 39%. Le Campion et al. (2017), ao avaliarem a sobrevida dos pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas bucal em Maceió, encontraram taxa de sobrevida global de 27,8%. Souza-Cruz et al. (2014), ao investigar a sobrevida global de Câncer de Boca no Sul de Minas, observaram 42%.

Um dos principais achados desse estudo foi o de que pacientes com algum tipo de comorbidade durante o tratamento tiveram um risco significativo maior ao óbito e menor sobrevida, em concordância com outros estudos internacionais (BOJE et al., 2013; LEE et al., 2016).

Nossos resultados confirmam o importante papel da comorbidade na sobrevida e ressalta a necessidade de considerar tal fator no tratamento do paciente com câncer de boca.

Observou-se, neste estudo, que 94,3% dos pacientes apresentaram comorbidades durante o tratamento, um indicador alto, informando uma debilidade maior de nossos pacientes, resultando em uma pior sobrevida em nosso país. Como a população mundial, a brasileira está envelhecendo, e conseqüentemente teremos mais pacientes idosos e muitos deles terão comorbidades no momento do diagnóstico e tratamento.

Na Dinamarca, Boje et al. (2013) constataram que 36% dos pacientes apresentavam comorbidades no momento do diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. Esse estudo também constatou que o envelhecimento foi significativamente associado ao aumento de comorbidades apresentadas, e atingiu o patamar de 69% dos pacientes acometidos com alguma comorbidade no decorrer do estudo. Estudos conduzidos por Lee et al. (2016), ao investigarem a comorbidade como fator associado à sobrevida de câncer de boca, observaram que 59,8% dos pacientes apresentavam comorbidade (26,7% apresentaram comorbidades não associadas ao câncer e 33,1% apresentaram comorbidade associada ao câncer), sendo que a presença e os escores de comorbidades influenciaram significativamente os desfechos clínicos. Os autores ressaltaram que fumar e consumir álcool, além de fator de risco para câncer bucal e do efeito carcinogênico, podem estar associados a outras comorbidades sistêmicas.

Conforme dados fornecidos pelo INCA (BRASIL, 2017b), o câncer da cavidade oral em homens era o quarto mais frequente na região Sudeste, ocupava a quinta posição nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, enquanto, na região Sul e na região Norte, era o sexto mais frequente. A estimativa do presente estudo de que 77% dos pacientes são do sexo masculino enfatiza que a política nacional de atenção integral da saúde do homem e políticas antitabagistas podem repercutir positivamente nesse cenário.

A seleção da modalidade única ou combinada de tratamento em oncologia é baseada em várias considerações, que incluem a probabilidade do controle da doença, os resultados funcionais e cosméticos esperados, ressecabilidade do tumor, condição geral do paciente e disponibilidade de recursos e conhecimentos especializados (HONORATO et al., 2009; HUANG; O'SULLIVAN, 2013).

A cirurgia é a abordagem tradicional para câncer de boca ressecável, na maioria dos casos (BRASIL, 2015b; BULSARA et al. 2018). Para pacientes com características patológicas desfavoráveis, como status de margem envolvida, invasão perineural, permeação vascular ou linfática, com disseminação extranodal ou múltiplos linfonodos envolvidos e diferenciação celular insuficiente, a radioterapia pós-operatória com a quimioterapia combinada

demonstraram melhorar o controle local e regional e a sobrevida em ensaios clínicos (BERNIER et al., 2004; COOPER et al., 2004; HUANG; O'SULLIVAN, 2013).

A radioterapia é usada isoladamente para pequenos tumores ou para pacientes que não podem fazer cirurgia. Pode ser usada antes da cirurgia para eliminar células cancerosas e reduzir o tumor, porém a radioterapia neoadjuvante é menos comum devido aos efeitos deletérios sobre os tecidos que dificultam a cirurgia. Ela também pode ser usada após a cirurgia para destruir as possíveis células cancerígenas remanescentes. A cicatrização da cirurgia, acontece de quatro a seis semanas após a intervenção, preconizando-se então o início da radioterapia ou no máximo em 8 semanas (56 dias corridos) após a operação (COOPER et al., 2004).

As finalidades da quimioterapia são: adjuvante à cirurgia primária, para melhorar o controle loco-regional para casos com características patológicas desfavoráveis, como tratamento primário para casos de intolerância ou inadequados para cirurgia, e em tratamento de resgate no cenário de doença persistente ou recorrente. A radioterapia primária associada a quimioterapia pode ser usada na doença em estágio mais avançado, reservada para pacientes incapazes de tolerar ou que são inadequados para a cirurgia (HUANG; O'SULLIVAN, 2013).

Em relação à modalidade de tratamentos oncológicos, no presente estudo, os pacientes que realizaram cirurgia associada a outro tratamento oncológico tiveram melhor sobrevida. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos de sobrevida de cinco anos, que avaliaram pacientes com carcinoma de células escamosas (RANA et al., 2011; BONFANTE et al., 2014). Verificou-se menor sobrevida para pacientes cujos esquemas terapêuticos envolviam quimioterapia.

Dentre as variáveis avaliadas, encontrou-se associação entre a ocorrência de internação e baixa sobrevida. Pacientes com necessidade de internação provavelmente apresentam maior número de intercorrências, comorbidades e/ou condições clínicas piores, que demandam maior número de hospitalizações, o que vem atuar de forma negativa na sobrevida. Esse achado está de acordo com os estudos de Castro; Carvalho; Travassos (2005) e de Bonfante et al. (2014), nos quais se observou que o risco de readmissões hospitalares está associado a um maior risco de morrer ao final das internações.

Os resultados deste estudo estão em concordância com estudos anteriores que investigaram a sobrevida nas diferentes regiões geográficas brasileiras. As regiões Sudeste e Sul apresentam maior rede de serviços de saúde com um número expressivo de pacientes diagnosticados (POLATO et al. 2013). Sobre o risco de óbito ter sido maior na região Sul que nas demais regiões, pode-se atribuir tal fato às subnotificações de óbito serem mais frequentes

nas demais regiões do que na região Sul, como expresso na literatura. (ANDRADE; SZWARCOWALD, 2007).

Tendências seculares que podem repercutir para a sobrevida de câncer de boca, no Brasil, podem ser atribuídas principalmente à implantação do Programa Brasil Sorridente em 2004, que apresentou avanços quantitativos, principalmente em relação à cobertura populacional e à ampliação do acesso aos serviços odontológicos, observados na Estratégia Saúde da Família e nos Centros de Especialidades Odontológicas (TORRES-PEREIRA et al. 2012).

A Portaria SAS 516/2015, que aprovou as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de cabeça e pescoço, excluiu a quimioterapia do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço e passou a indicar a associação da quimioterapia com a radioterapia (quimioradioterapia), seja para a finalidade paliativa, pré-operatória ou pós-operatória (adjuvante) e essa associação está contemplada no SUS (BRASIL, 2015b).

O Ministério da Saúde, em 2014, começou o fornecimento da vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano (HPV) no Sistema Único de Saúde (SUS), porém o impacto dessa medida será observado futuramente, principalmente, para o câncer de orofaringe. Santos et al. (2019) destacaram que a vacinação contra o HPV pode diminuir significativamente o risco de infecção, assim, diminuindo a incidência desses tumores a longo prazo (BRASIL, 2014).

Entre as limitações deste trabalho, pode ser citada a utilização de um banco de dados de origem administrativa, que levou a escassez de dados sobre tabagismo e alcoolismo (fatores de risco importantes para o câncer de boca), insuficiência de algumas informações clínicas, lacunas de variáveis socioeconômicas como cor/raça, ocupação e escolaridade, que contribuem na caracterização do indivíduo. A utilização da declaração de óbito como fonte para descrição da causa de óbito, exige prudência, à subnotificação, ao sub-registro, ao preenchimento inadequado de dados, ao percentual de causas mal definidas e à cobertura de vigilância dos dados variáveis em nível nacional, o que pode implicar em superestimação da sobrevida. Além disso, não foi possível incluir os pacientes que realizaram cirurgia como único tratamento oncológico.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste estudo com 12.606 pacientes, os resultados demonstram que a sobrevivência foi maior em estágios iniciais da doença I e II, para pacientes que não apresentaram comorbidade durante o tratamento, não tiveram internações, e para pacientes que realizaram tratamento cirúrgico associado a outra terapia oncológica.

Com base nesse resultado, é possível sugerir que um investimento maior na qualidade da assistência, a integralidades de ações e a continuidade do cuidado aos pacientes possam melhorar as taxas de sobrevida.

Também é possível sugerir que as implementações de melhorias no acesso aos serviços de saúde, eficiência na detecção do câncer em estágios iniciais, além do enfoque a saúde do homem, repercutam positivamente na sobrevida global.

## REFERÊNCIAS

- ALLEMANI, Claudia, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **Lancet**. v.14, n. 385, p. 977–1010, mar. 2015.
- ALMEIDA, Fernanda Campos Souza, et al. Fatores prognósticos no câncer de boca. **Rev Bras Ciênc Saúde**. v.15, n. 4, p. 471-478, 2011.
- AMAR, Ali, et al., Prognostic value of regional metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth. **Braz J. Otorhinolaryngol.**, v. 79, n. 6, p.734-7, 2013.
- AMIN, MB, Borda SB, Greene FL, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: Springer; 2017.
- ANDRADE, Carla Lourenço Tavares de; SZWARCOWALD, Célia Landmann. Desigualdades sócio-espaciais da adequação das informações de nascimentos e óbitos do Ministério da Saúde, Brasil, 2000-2002. **Caderno Saúde Pública**. v. 23, n. 5, p. 1207-1216, 2007.
- BERNIER Jacques, et al., Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. **N Engl J Med.**, v. 350, n.19, p. 1945-52, 2004.
- BIAZEVIC, Maria Gabriela Haye, et al., Survival and quality of life of patients with oral and oropharyngeal cancer at 1-year follow-up of tumor resection. **J Appl Oral Sci.**, v. 18, n. 3, p. 279–84, 2010.
- BOJE, Charlotte Rotbol. et al., The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish Head and Neck Cancer Patients: A population based study from the DAHANCA database **Acta Oncologica**. v.52, n.3, p. 285–293, 2013.
- BONFANTE, Gisele Macedo da Silva, et al., Sobrevida de cinco anos e fatores associados ao câncer de boca para pacientes em tratamento oncológico ambulatorial pelo Sistema Único de Saúde, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n.5, p. 983-997, mai. 2014.
- BRANDIZZI, Daniel et al., Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. v. 13, n. 9, p. E544-8. Sep. 2008.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Assistência à Saúde. INCA - Instituto Nacional de Câncer, **Falando Sobre Câncer da Boca**. – Rio de Janeiro: INCA, 2002.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde. **Bases técnicas para autorização de procedimentos de Alta Complexidade. APAC Oncologia**. Brasília/DF, set, 2003.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos** / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2006.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA) **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer**. Rio de Janeiro: Inca, 2011a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. Organização Pan-Americana da Saúde. **Pesquisa especial de tabagismo – PETab: relatório Brasil / Instituto Nacional de Câncer.** Organização Pan-Americana da Saúde. Rio de Janeiro, p.28, 2011b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Magnitude do câncer no Brasil: incidência, mortalidade e tendência. Informativo Vigilância do Câncer.** n. 3, p. 1-28, maio/novembro, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica Coordenação-Geral de Saúde Bucal. **Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade dos Centros de Especialidades odontológicas (PMAQ-CEO).** Manual Instrutivo. 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria De Vigilância Em Saúde Departamento De Vigilância De Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral Do Programa Nacional De Imunizações Informe Técnico Sobre A Vacina Papilomavírus Humano (Hpv) Na Atenção Básica. Brasília, fevereiro, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2015a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE / Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. **Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS - sistema de informações ambulatoriais.** 21ª Edição. Setembro de 2015b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015c.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Informações de Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). **SIM Mortalidade Brasil capítulo CID-10 Óbitos p/ ocorrência.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 9 set. 2017a.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2017b.

BRASIL, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. CENSO 2000. **Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade Brasil 2000.** Disponível em: <[https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm\\_piramide.php?ano=2000&](https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm_piramide.php?ano=2000&)>. Acesso em: 10 set. 2018a.

BRASIL, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA IBGE. CENSO 2010. **Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade Brasil 2010.** Disponível em: <[https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm\\_piramide.php?ano=2010&codigo=&corhomem=88C2E6&cormulher=F9C189&wmaxbarra=180](https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm_piramide.php?ano=2010&codigo=&corhomem=88C2E6&cormulher=F9C189&wmaxbarra=180)>. Acesso em: 10 set. 2018b.

BRASIL, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA IBGE. Editoria: Estatísticas Sociais. **PNAD 2016: população idosa cresce 16,0% frente a 2012 e chega a 29,6 milhões.** Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013->

- agencia-de-noticias/releases/18263-pnad-2016-populacao-idosa-cresce-16-0-frente-a-2012-e-  
chega-a-29-6-milhoes>. Acesso em: 10 set. 2018c.
- BULSARA, Vishal M et al., Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**.. Issue 12. Art. No: CD006205. 2018
- BUSTAMANTE-TEIXEIRA, Maria Teresa; FAERSTEIN, Eduardo; LATORRE, Maria do Rosário. Técnicas de análise de sobrevivência. **Cad. Saúde Pública**. v. 18, p.579-94, 2002.
- CASTILLO, Kelly Andrade et al. Levantamento Epidemiológico do Câncer Bucal: casuística de 30 anos. **Rev. Fac. Odontol.**, Porto Alegre, v. 53, n. 2, p. 19-23, mai./ago., 2012.
- CASTRO; Mônica Silva Monteiro de; CARVALHO Marília Sá; TRAVASSOS, Cláudia. Factors associated with readmission to a general hospital in Brazil. **Cad. Saúde Pública** v. 21, p. 1186-200, 2005.
- CHEDID, Helma Maria et al. O Seguimento nas Recidivas Loco-regionais no Câncer Boca e Orofaringe. **Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl. Arch. Otorhinolaryngol.** v.13, n.1, p. 69-77, São Paulo, 2009.
- CHERCHIGLIA, Mariângela Leal et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **Rev. Bras. Estud. Popul.**, v.24, n.1, p.163-7, 2007.
- CHI, Angela C; DAY, Terry A; NEVILLE, Brad W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma an-update. CA: **A Cancer J. Clin.**, New York, v. 65, n. 5, p. 401–421, set./oct. 2015.
- CHOI, Seung Hee et al. Does Quitting Smoking Make a Difference Among Newly Diagnosed Head and Neck Cancer Patients. *Nicotine Tob Res.*, v.18, n.12, p. 2216–24, 2016.
- CHOSKSHI, Saurin et al. Impact of comorbidity on initial treatment and overall survival in elderly head and neck cancer patients. *Anticancer Res.*, v. 34, n. 10, p.5543-6, 2014.
- COOPER Jay S et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N. Engl J. Med.**, v.350, n.19, p. 1937-44, 2004.
- CONDUTAS DO INCA/MS - MINISTERIO DA SAÚDE. Carcinoma epidermóide da cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Câncerologia**. v. 47, n. 4, p. 361-376, 2001.
- DOMINGOS, Patrícia Aleixo dos Santos; PASSALACQUA, Maria Livia da Costa; OLIVEIRA, Ana Luísa Botta Martins de. Câncer bucal: um problema de saúde pública. **Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo**. v.6, n.1, p. 46-52, jan-abr. 2014.
- FERREIRA, Maria Ângela Fernandes et al. Desigualdade social no adoecimento e morte por câncer de boca e orofaríngeo no Município de São Paulo, Brasil: 1997 a 2008. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 9, p. 1663-1673, set, 2012.
- GALBIATTI Ana Livia Silva et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Braz. J. Otorhinolaryngol.** v.79, n. 2, p. 239-247. 2013.
- GATTA, Gemma et al., EURO CARE Working Group. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. **European Journal of Cancer**. v. 51, p. 2130– 2143. 2015.
- GLENNY, Anne-Marie et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. **Cochrane Database of Systematic Reviews** Issue 12, 2010.



- GÓMEZ, Iria et al. Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? *Oral Diseases*. v. 16, p. 333-42. 2010.
- GOODWIN, WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. v.110, n. 3, p. 1-18, 2000.
- HONORATO, Julia et al. Análise de sobrevida global em pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca no INCA no ano de 1999. *Rev. Bras. Epidemiol.* v.12, n. 1, p. 69-81, 2009.
- HUANG, Shao-Hui; O'SULLIVAN, Brian. Oral cancer: current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. v.18, n. 2, p. 233-40, 2013.
- HUSSEIN, Aisha A. et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *European Journal of Cancer*. v.82, p. 115 – 127.set. 2017.
- INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, **BOCA REGIÕES ANATÔMICAS E PROGNÓSTICOS**. Disponível em <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/boca/regioes\\_anatomicas\\_e\\_prognosticos](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/boca/regioes_anatomicas_e_prognosticos)>, acesso em 11 nov 2017.
- INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA **Estadiamento**. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?ID=54](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=54)> Acesso em: 28 out. 2018.
- KLEINBAUM D, KLEIN M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*, Third Edition, Springer, 2012.
- KOMOLMALAIL, Nicha et al. Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in northern Thailand. *Journal of Oral Science*. v. 57, n. 4, p. 327-334, 2015.
- LE CAMPION, Anna Carolina Omena Vasconcellos et al. Low Survival Rates of Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Dentistry*. v. 17, May. 2017.
- LEE, Ching-Chih et al. Comparison of different comorbidity measures for oral cancer patients with surgical intervention: A longitudinal study from a single cancer center. *Auris Nasus Larynx*. v.43, p. 322–329. 2016.
- LYDIATT, William 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*. v. 67, n. 2, p. 122-37, 2017.
- LUCENA, Edson Hilan Gomes de; PUCCA JÚNIOR, Gilberto Alfredo; SOUSA, Maria Fátima de. A política nacional de saúde bucal no Brasil no contexto do Sistema Único de Saúde. *Tempus: Actas de Saúde Coletiva*, Brasília. v. 5, n. 3, p. 53-63, 2011.
- MELO, Allan Ulisses Carvalho de et al. Análise das estimativas de incidência de câncer de boca no Brasil e em Sergipe (2000 - 2010). *Odontol. Clín. Cient.* v. 11, n.1, p. 65-70, jan./mar., Recife. 2012.
- MOMARES, Bárbara D et al. Sobrevida em Carcinoma Espinocelular de Mucosa Oral: análises de 161 Pacientes. *Rev. Chil. Cir.* v.66, n.6, p568-76, 2014.
- MONTEIRO, Luís Silva et al. Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal. *J. Oral Pathol. Med.* v. 42, n. 4, p. 345 – 351, 2013.

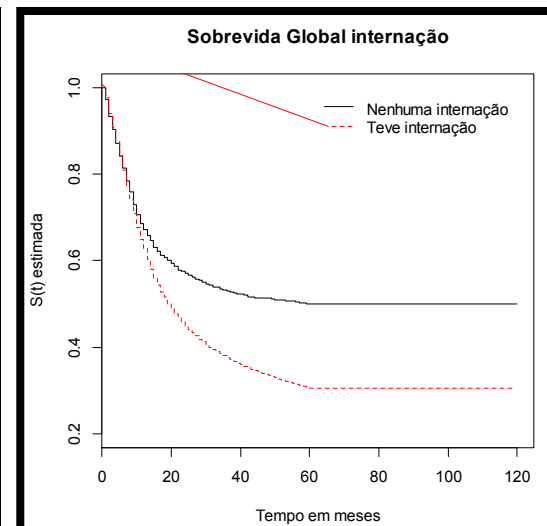
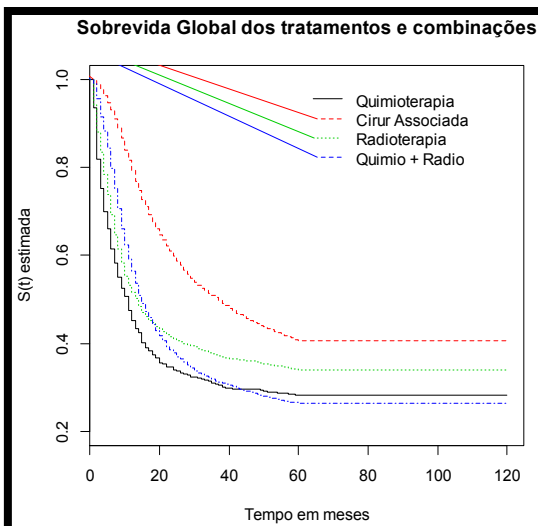
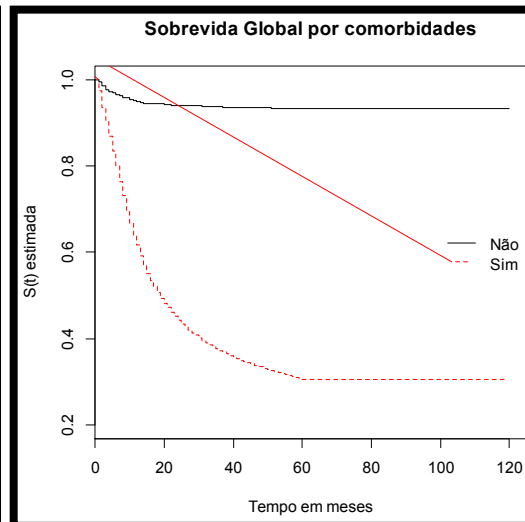
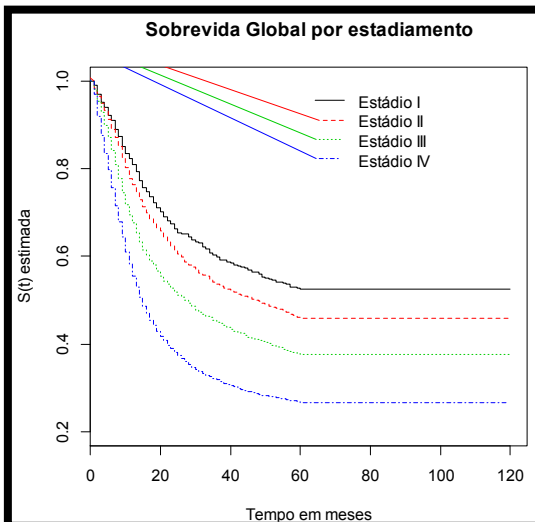
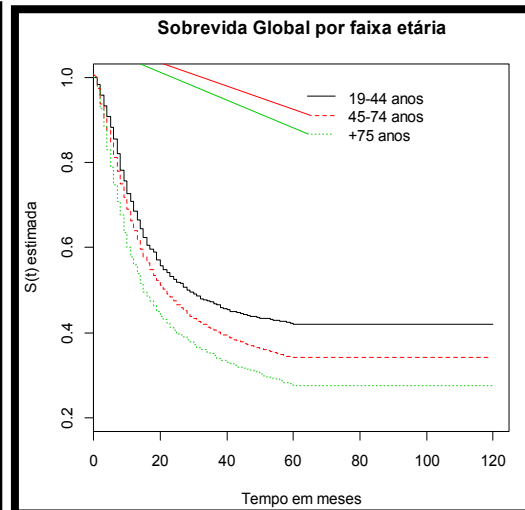
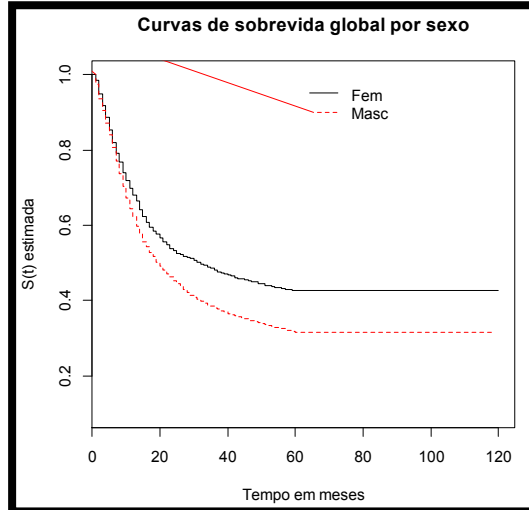
- MONTORO, José Raphael de Moura Campos et al. Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** v. 74, n.6, p. 861-866, 2008.
- MOORE, Charles E; WARREN, Rueben; MACLIN JR., Sandy D. Maclin Head and neck cancer disparity in underserved communities: probable causes and the ethics involved. **J. Health Care Poor Underserved.**, Baltimore, v. 24, n.4, p. 88-103, Nov. 2012.
- NARVAI Paulo Capel. Avanços e Desafios da Política Nacional de Saúde Bucal no Brasil. Revista Tempus - **Actas de Saúde Coletiva.** v. 5, n. 3. 2011.
- NEVILLE et al. **Patologia oral e maxilofacial.** Trad. 4a Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- OLIVEIRA, Lucinei Roberto de; RIBEIRO-SILVA, Alfredo; ZUCOLOTO, Sergio. Perfil de incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide oral em uma população brasileira. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 42, p. 385-92, 2006.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS/ WHO. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10.** Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>>. Acesso em: 19 nov. 2017a.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS/ WHO. **Ficha Técnica do Câncer.** Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>> Acesso em: 4 nov. 2017b.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS/ WHO **Early cancer diagnosis saves lives, cuts treatment costs.** Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/early-cancer-costs/en/>> Acesso em: 4 nov. 2018.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS/ WHO. **Cancer Key facts.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>> Acesso em: 2 fev. 2019.
- OSAZUWA-PETERS, Nosayaba et al. Race and sex disparities in long-term survival of oral and oropharyngeal cancer in the United States. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.** v.142, n. 2, p. 521-528, 2016.
- POLATO, Carlos Philipe Barbosa et. al. Análise de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão tratados no Sistema Único de Saúde no Brasil entre 2002 e 2003. **Cad. Saúde Colet.** v.21, n. 2, p. 173-81, 2013.
- RANA, Majeed et al. Modern surgical management of tongue carcinoma: a clinical retrospective research over a 12 years old period. **Head Neck Oncol.** v.3, n. 43, p. 1-8, 2011.
- R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. **R. Foundation for Statistical Computing**, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- REREDDY, SK; JORDAN, DR; MOORE, CE. Dying to be screened: exploring the unequal burden of head and neck cancer in health provider shortage areas. **J. Canc. Educ.**, New York, vol. 30, n. 3, p. 490-496, Sep. 2015.
- ROGERS, Simon N et al. Survival following primary surgery for oral cancer. **Oral Oncology.** v.45, n. 3, p. 201–11, 2009.
- SABA, NF et al. Gender and ethnic disparities in incidence and survival of squamous cell carcinoma of the oral tongue, base of tongue, and tonsils: a surveillance, epidemiology and end results program-based analysis. **Oncology.** New York, v. 81, n. 1, p. 12-20, Sep. 2011.
- SANTOS, Luiz Carlos Oliveira dos; BATISTA Olívio de Medeiros; CANGUSSU, Maria Cristina Teixeira. Characterization of oral cancer diagnostic delay in the state of Alagoas. **Braz J Otorhinolaryngol.** v.76, n. 4, p. 416-22, 2010.

- SANTOS, Marcos et al. Diretrizes oncológicas 2. São Paulo: Doctor Press Ed. Científica, 2019.
- SILVERMAN Jr. S, RANKIN KV. Oral and pharyngeal cancer control through continuing education. **J. Cancer Educ.** v. 25, p. 277-8. 2010.
- SIMARD, Edgar P.; TORRE, Lindsey A.; JEMAL, Ahmedin. International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. **Oral Oncology.** v. 50, p. 387–403, 2014.
- SOTO, Andrea María López. CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE EM BELO HORIZONTE: estudo de base hospitalar no período de 2005 a 2015. 2017. 66f. Dissertação Mestrado em Patologia - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- SOUSA, Andréa Rodrigues de et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em hospital de referência. **Rev. Soc. Bras. Clin. Med.** v. 14, n. 3, p. 129-32, jul-set. 2016.
- SOUZA-CRUZ, Antônio Camilo de et al. Oral squamous cell carcinoma: survival, recurrence and death. **Acta Scientiarum. Health Sciences.** Maringá, v. 36, n. 2, p. 273-279, July-Dec., 2014.
- TABLEMAN Mara, KIM Jong Sung. Survival analysis using S: Analysis of Time-to-Event data. Boca Raton, FL. London: Chapman & Hall/CRC. Florida, 2004.
- TANAKA; Takako Imai; ALAW, Faizan. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. **Dent. Clin. N. Am.** v.62, n. 1, p .111-120, jan. 2018.
- TORRES-PEREIRA Cassius. Oral cancer public policies: Is there any evidence of impact? **Braz. Oral Res.** 2010; v.24, supl.1, p. 37-42, São Paulo, 2010.
- TORRES-PEREIRA, Cassius Carvalho et al. Abordagem do câncer da boca: uma estratégia para os níveis primário e secundário de atenção em saúde. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 28, p. s30-s39, 2012.
- VAN DER WAAL, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. **Oral Oncol.**, Amsterdam, v. 45, n. 4-5, p. 317-323, apr./may. 2009.
- VAN IMHOFF, Lieke CR et al. Prognostic value of continued smoking on survival and recurrence rates in patients with head and neck cancer: A systematic review. **Head Neck.** v. 38, p. s2214-s20, 2016.
- VECCHIA, Carlo La et al. Trends in oral cancer mortality in Europe. **Oral Oncol.** v. 40, p. 433-439, 2004.
- WARNAKULASURIYA, Saman. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncol.** v. 45, n. 4–5, p. 309-316. 2009.
- ZARGAR, M et al. Cost-Effectiveness of Nivolumab in Recurrent Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Oncologist.** v. 11. Oct . 2017.

## APÊNDICE A

Curvas de Sobrevida global para as variáveis do estudo

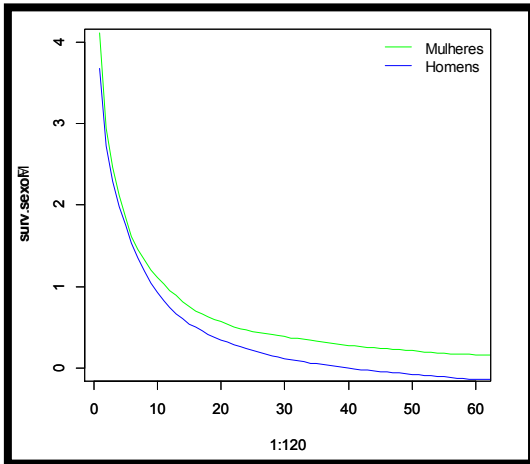
Análise exploratória da relação bivariada entre o tempo de sobrevivência e as candidatas a explicativas da taxa de risco de morte.



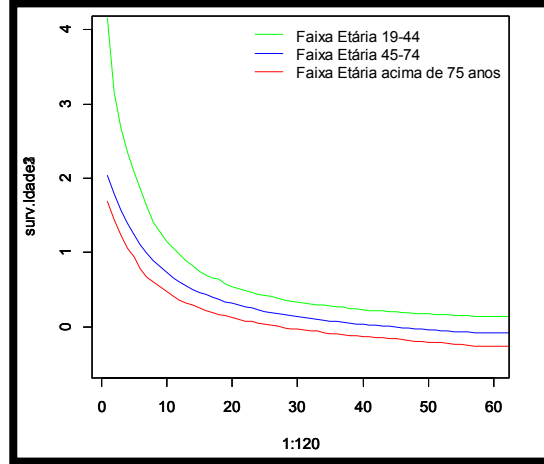
## APÊNDICE B

Verificação da suposição de hazards proporcionais (PH): análise do paralelismo das curvas  $\ln[-\ln[S(t)]]$  por categoria da variável explicativa como mencionado por KLEINBAUM; KLEIN (2012).

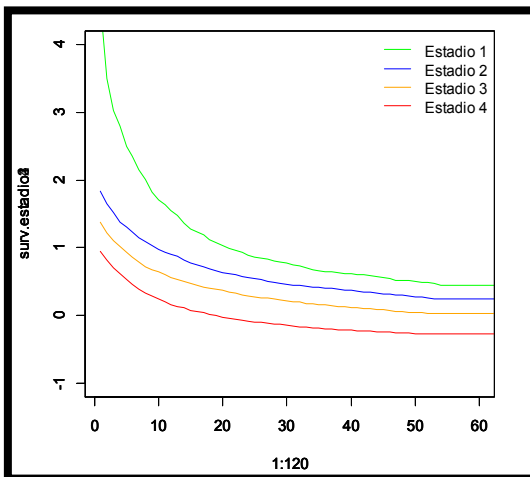
Variável Sexo



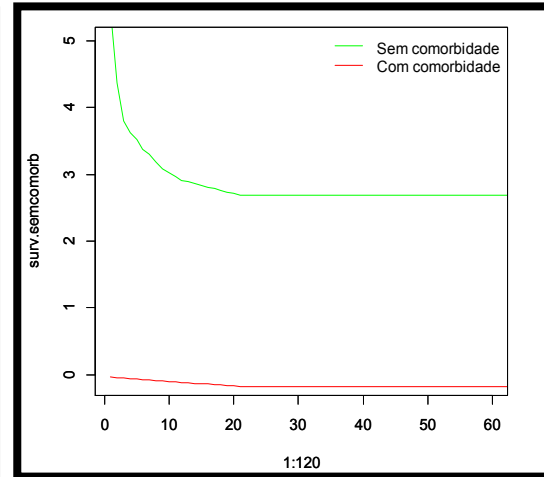
Variável Faixa Etária



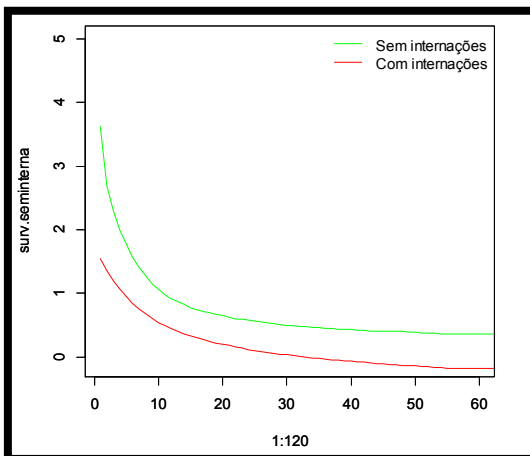
Variável Estádio



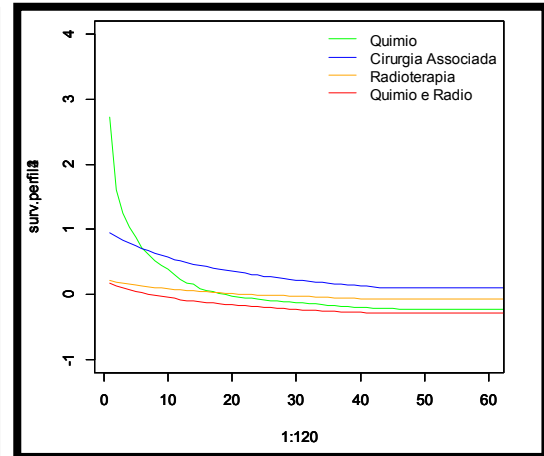
Variável Comorbidades



Variável Interação



Variável Modalidade de Tratamento



## APÊNDICE C

### Artigo para submissão

Revista Pretendida: Caderno Saúde Pública

### **Câncer de boca em pacientes com tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde (2005 - 2009), Brasil: análise de sobrevida global em cinco anos, via Modelo Estendido de Cox**

#### Resumo

**Introdução:** O controle do câncer é um dos grandes desafios da saúde pública. O câncer de boca é considerado de alta incidência no mundo, apresenta altas taxas de morbidade e baixas taxas de sobrevida em 5 anos.

**Objetivo** analisar a sobrevida global em 5 anos do câncer de boca de pacientes que iniciaram tratamento no SUS, no período de 2005-2009.

**Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo utilizando a Base Nacional em Oncologia, desenvolvida por meio de pareamento determinístico-probabilístico dos sistemas de informação de saúde: ambulatorial (SIA), hospitalar (SIH) e de mortalidade (SIM). Utilizou-se o método de *Kaplan-Meier* para estimar a probabilidade de sobrevida. A análise dos fatores associados a sobrevida foi realizada via Modelo Estendido de Cox.

**Resultados:** Dos 12.606 pacientes estudados, 79,5% apresentavam-se no estágio III e IV e 77% eram do sexo masculino. A sobrevida global em cinco anos foi estimada em 34,1% (IC95% 33,3–34,9) e os seguintes fatores foram associados à menor sobrevida: estágio III (1,75; IC95% 1,20-2,56), estágio IV (1,91; IC95% 1,69-2,16) aos 12 meses, apresentar comorbidade durante o tratamento (5,21; IC95% 2,87-9,40) no 1º mês e apresentar internações durante o tratamento (HR=1,24; IC95% 1,06 -1,45). Pacientes que a modalidade de tratamento realizou cirurgia apresentaram menor risco ao óbito (0,04; IC95% 0,03-0,05), assim como a combinação de radioterapia e quimioterapia (0,22; IC95% 0,18-0,27) e radioterapia exclusiva (0,83; IC95% 0,69-0,99) quando comparados aos pacientes com tratamento quimioterápico exclusivo no 1º mês de acompanhamento.

**Conclusão:** O diagnóstico tardio da neoplasia, apresentar comorbidade, pacientes que foram internados e receberam apenas quimioterapia como tratamento oncológico foram fatores relacionados à pior sobrevida dos pacientes com câncer de boca.

**Descritores:** Análise de Sobrevida; Boca; Neoplasias Bucais; Sistema Único de Saúde.

## Abstract

**Introduction:** Cancer control is one of the major public health challenges. Mouth cancer is considered to have a high incidence in the world, has high morbidity rates and low 5-year survival rates

**Objective** to analyze the overall 5-year survival of oral cancer of patients who started treatment at SUS, in the period 2005-2009.

**Methods:** Retrospective cohort study using the National Base in Oncology, developed through deterministic-probabilistic pairing of health information systems: outpatient (SIA), hospital (SIH) and mortality (SIM). The Kaplan-Meier method was used to estimate the probability of survival. The analysis of factors associated with survival was performed using Cox's Extended Model.

**Results:** Of the 12,606 patients studied, 79.5% were in stage III and IV and 77% were male. Overall five-year survival was estimated at 34.1% (95% CI 33.3–34.9) and the following factors were associated with lower survival: stage III (1.75; 95% CI 1.20-2.56), stage IV (1.91; 95% CI 1.69-2.16) at 12 months, presenting comorbidity during treatment (5.21; 95% CI 2.87-9.40) in the 1st month and presenting hospitalizations during treatment (HR = 1.24; 95% CI 1.06 - 1.45). Patients who had surgery in their treatment modality had a lower risk of death (0.04; 95% CI 0.03-0.05), as well as the combination of radiotherapy and chemotherapy (0.22; 95% CI 0.18-0.27) and exclusive radiotherapy (0.83; 95% CI 0.69-0.99) when compared to patients undergoing exclusive chemotherapy treatment in the first month of follow-up.

**Conclusions:** The late diagnosis of the neoplasia, presenting comorbidity, patients who were hospitalized and only received chemotherapy as cancer treatment were factors related to the worse survival of patients with oral cancer.

**Keywords:** Survival Analysis; Mouth; Mouth Neoplasms; Unified Health System.

## INTRODUÇÃO

O controle do câncer é um dos grandes desafios da saúde pública<sup>1</sup>. No Brasil, o câncer é a segunda causa de morte, e estima-se a ocorrência de 600 mil pessoas diagnosticados em 2019. O câncer de boca é considerado de alta incidência no mundo<sup>1,2,3</sup>. Dos 14.700 casos de câncer de cavidade oral diagnosticados, que inclui o câncer de boca, 11.200 em homens e 3.500

em mulheres. O câncer de cavidade oral é o 7º mais frequente no Brasil, sendo o 5º mais frequente em homens e o 12º em mulheres<sup>2</sup>.

Entre os fatores etiológicos para o câncer de boca, o tabagismo e o alcoolismo ou a combinação de ambos, são os principais fatores de risco. A exposição solar é o principal fator de risco para o câncer de lábio. O carcinoma de células escamosas é o principal tipo histológico do câncer de boca (cerca de 90% a 95% de todos os tumores malignos de boca)<sup>1,2,3,4</sup>. A prevalência do HPV em carcinoma de células escamosas de boca e orofaringe é o enfoque de diversos estudos em todo o mundo e o HPV 16 é considerado como o genótipo importante na epidemiologia desses carcinomas<sup>5</sup>.

O câncer de boca pode ser assintomático em estádios iniciais, o que desfavorece sua detecção em tais estádios<sup>4,6,7</sup>. O diagnóstico tardio torna-se, assim, uma das principais causas de morbimortalidade por neoplasia maligna no Brasil<sup>4,6</sup>, enquanto que o diagnóstico precoce é uma conduta eficiente que aumenta a taxa de sobrevivência<sup>1,2,3,4,8</sup>. O sexo masculino é o mais acometido, devido à maior exposição aos agentes cancerígenos associados a essa doença<sup>9,10,11</sup>. Os homens são mais resistentes em acessar serviços de saúde, procurar tratamentos e também com cuidados preventivos<sup>12</sup>.

A presença de comorbidade é comum entre os pacientes com câncer de boca e tem um impacto negativo no prognóstico de sobrevivência, pois o hábito de fumar e uso de álcool, além de fator de risco para câncer bucal e do efeito carcinogênico, podem estar associados a outras comorbidades sistêmicas<sup>13,14</sup>. A localização do tumor em língua, assoalho bucal e base de língua, pode ser um preditor da baixa sobrevivência, devido a rica vascularização sanguínea e drenagem linfática que propicia o aumento de pacientes com metástases<sup>15,16</sup>.

Estudos de sobrevivência monitoram os progressos no diagnóstico precoce, na assistência oportuna e tratamentos preconizados à população, avaliam os impactos do serviço público, bem como traçam medidas preventivas que resultam no aumento da sobrevivência. Portanto, esses estudos são um indicador relevante da atenção à saúde da população<sup>8,17,18,19</sup>.

Tendo em vista tal contexto, o objetivo deste estudo foi estimar a sobrevivência global e os fatores associados ao risco de óbito dos pacientes com câncer de boca que receberam tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde (SUS), no período de 2005 a 2009.



## MATERIAL E MÉTODO

Estudo observacional analítico de coorte retrospectivo utilizando a Base Nacional em Oncologia (Base Onco), desenvolvida por meio de pareamento determinístico-probabilístico dos sistemas de informação de saúde: ambulatorial (SIA), hospitalar (SIH) e de mortalidade (SIM). A Base Onco determinou a recomposição da trajetória de tratamento oncológico dos pacientes que foram diagnosticados com qualquer câncer e que receberam tratamento oncológico pelo SUS no período de 2000 a 2015, com a geração de um cadastro único para esses pacientes<sup>8,18,20</sup>. O procedimento metodológico para desenvolvimento da Base Onco foi semelhante ao procedimento de construção da Base Terapia Renal Substitutiva<sup>20</sup>.

Foram incluídos nesta análise os pacientes com câncer de boca (CID C01-C06) identificados na Base Onco que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: data do primeiro tratamento oncológico registrada entre 01 jan. 2005 e 31 dez. 2009; estágio clínico de I a IV; e idade entre 19 e 100 anos. Os pacientes com menos de 19 anos não foram incluídos pois o protocolo de tratamento costuma ser diferenciado, inclusive quanto à autorização e ao pagamento dos procedimentos pelo SUS<sup>8,21</sup>.

Foram excluídos pacientes com a localização anatômica de lábio, por essa neoplasia ter como principais fatores de risco a exposição solar e fenótipo relacionado à pigmentação da pele<sup>8,9,11</sup>. Neoplasias das glândulas salivares, e todos os sarcomas e linfomas foram excluídos, pois, têm etiologia e tratamentos diferentes<sup>11</sup>.

Neste estudo de sobrevida global, foram utilizados como variável resposta o tempo decorrido entre a data do primeiro tratamento, entre 2005 e 2009, até a ocorrência do óbito dos pacientes (por qualquer causa), ou até completarem cinco anos de acompanhamento. Foram censurados os pacientes não encontrados na base do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) até 31 dez. 2014.

As variáveis explicativas investigadas foram: sexo, faixa etária no início do seguimento, estadiamento clínico ao primeiro tratamento oncológico, localização anatômica da neoplasia, região de residência do paciente, presença de comorbidade e ocorrência de internação, excluindo-se aquelas para tratamento cirúrgico do câncer de boca e modalidade do tratamento oncológico.

A categorização da faixa etária está em acordo com as Normas Internacionais para Sobrevida do Câncer ICSS<sup>19</sup>.

Na análise exploratória dos dados, utilizou-se o método de Kaplan-Meier, para estimar a sobrevida, e o teste de Log-rank para avaliar as diferenças entre as curvas de sobrevida. As Hazards Ratios (HR) foram estimadas com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) via Modelo Estendido de Cox. Variáveis consideradas estatisticamente significativas (valor-p < 0,20) para explicar o tempo de sobrevida nas análises univariadas foram selecionadas, para fazerem parte de um Modelo de Cox Estendido Multivariado.

O modelo de Cox de Riscos Proporcionais e o Modelo de Cox Estendido.

A principal suposição da regressão de Cox de riscos proporcionais é que as taxas de risco (hazard) dos grupos em estudo são proporcionais ao longo do tempo de acompanhamento. A validade dos resultados obtidos a partir do ajuste do Modelo de Cox de Riscos Proporcionais depende da veracidade da suposição de riscos proporcionais. Neste trabalho, essa suposição foi examinada pelo teste de resíduos de Schoenfeld e pelo método gráfico de análise das curvas de sobrevivência, como descrito por Kleinbaum e Klein<sup>23</sup>. A violação da suposição de riscos proporcionais também foi avaliada por Curvas de Kaplan-Meier. Se a suposição função de risco for verdadeira, este gráfico seria uma linha horizontal. No caso de violação do pressuposto de taxas de riscos proporcionais foi aplicado um Modelo de Cox Estendido com um termo de interação entre o tempo de sobrevivência e a variável problemática (TABLEMAN; KIM, 2004). No termo de interação do modelo estendido, foi utilizada a escala logarítmica para o tempo, que é a escolha usual.

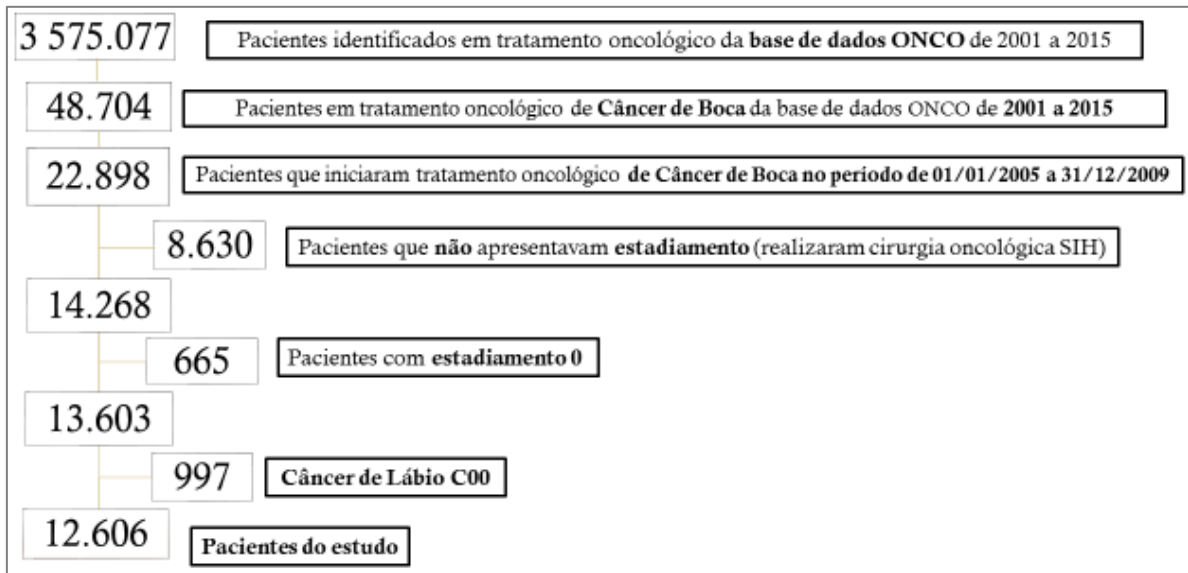
As análises dos fatores associados a sobrevida foram realizadas por meio do Modelo de Cox Estendido, uma vez que o pressuposto de proporcionalidade não pode ser considerado válido para a maioria das análises univariadas de Cox construídos para cada uma das variáveis candidatas a explicativas. As análises descritivas e de sobrevida foram realizadas no software livre R<sup>24</sup>.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer ETIC 072/09, de 29 de abril de 2009) e (CAAE 44121315.2.0000.5149, de 20 de maio 2015).

## RESULTADOS

Dos pacientes da Base Onco (N= 3 575.077), desses 48.704 pacientes eram de tratamento oncológico de Câncer de Boca da base de dados ONCO de 2001 a 2015, 22.898 pacientes foram selecionados por apresentarem o diagnóstico de câncer de boca e terem iniciado o tratamento oncológico no SUS no período de 01/01/2005 a 31/12/2009. Dentre eles, 10.292

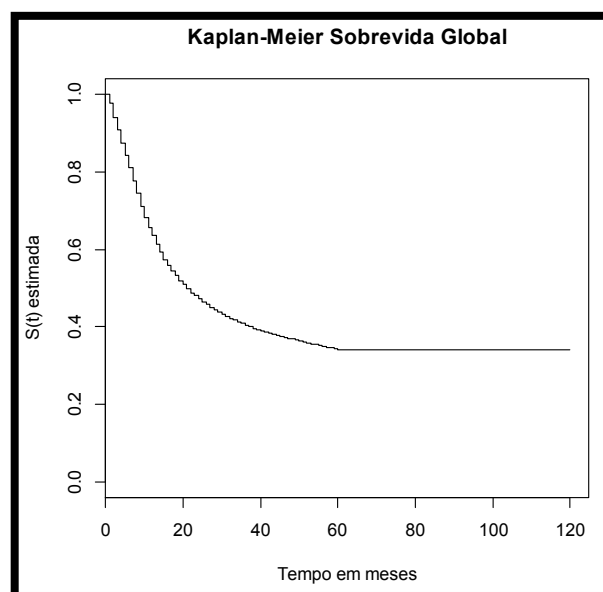
foram excluídos, pois não possuíam o estadiamento (realizaram somente cirurgia oncológica: 8.630), apresentavam estadiamento 0 ou in situ (665) ou foram diagnosticados com câncer de lábio C00 (997). Desse modo, 12.606 pacientes preencheram os critérios de inclusão e compuseram a população analisada, conforme o fluxograma seguinte:



**Figura 1. Fluxograma dos pacientes selecionados para o estudo.**

Fonte: Base Onco,2019.

Os pacientes foram acompanhados pelo período de cinco anos, com tempo mediano de sobrevida global de 21 meses (IC 95% 20 meses - 22 meses). A taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 34,1% (Gráfico 1).

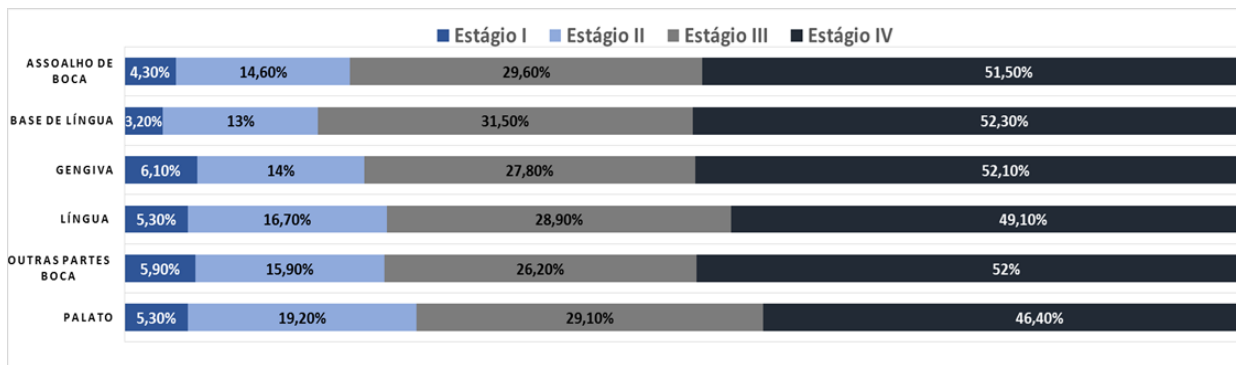


**Gráfico 1. Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global**

Fonte: Base Onco, 2019.

A idade mediana dos pacientes ao iniciar tratamento oncológico para câncer de boca foi 58 anos com a média de idade de  $58,9 \pm 12,6$  anos. Entre as mulheres, a idade média de início de tratamento foi  $62,3 \pm 15,3$  anos, e entre os homens, a idade média foi de  $57,9 \text{ anos} \pm 11,5$  anos.

O gráfico 2 apresenta a distribuição do estágio conforme localização na boca, informando que o início do tratamento está ocorrendo em estágios avançados, para todas as localizações.



**Gráfico 2. Distribuição dos estágios conforme localização do câncer na boca**

**Fonte:** Base Onco, 2019.

A Tabela 1 apresenta a análise descritiva. Observa-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (77,0%), tinha idade entre 45 e 74 anos, 77,1%, estava em estádios avançados (III e IV: 79,5%), com a localização anatômica da neoplasia em língua 30,1%, em assoalho bucal 21,7% e residiam na região Sudeste 51,8%. Além disso, 94,3% dos pacientes apresentaram algum tipo de comorbidade durante o tratamento; 81,4% apresentou internação, exceto aquelas para tratamento cirúrgico do câncer de boca, e 40,1% tinha a modalidade de tratamento na qual a cirurgia foi associada terapias oncológica.

A sobrevida (S) por grupo de pacientes também é apresentada na Tabela 1. A taxa de sobrevida global em cinco anos para o sexo feminino foi de 42,7 % (IC 95%: 40,9 – 44,5), superior à do sexo masculino 31,6 % (IC 95%: 30,6 – 32,5). A faixa etária de 19 a 44 anos teve a maior sobrevida 42,1% (IC 95%: 39,5 – 44,8), enquanto que com 75 anos ou mais tiveram S estimada em 27,5% (IC 95%: 25,4 – 29,8). Quanto ao estadiamento, pacientes do estágio I tiveram S estimada em 52,5%, com decréscimo da S para os estádios mais avançados, com pacientes do estágio IV com S estimada em 26,7%. Entre os que não apresentaram nenhuma comorbidade durante o tratamento, a S estimada foi de 93,5%, estatisticamente maior do que o grupo de pacientes que apresentaram alguma comorbidade ao longo do tempo de seguimento

(30,5%), pacientes com tratamento oncológico associado a cirurgia apresentaram melhor sobrevida 40,5% aos cinco anos de acompanhamento, comparado aos que só realizaram quimioterapia, 28,3%.

**Tabela 1** - Análise Descritiva dos dados dos pacientes tratados para Câncer de Boca no SUS entre 2005 a 2009 (N = 12.606), óbitos, estimativas para Sobrevida (S) e tempo mediano (TM) nos grupos de pacientes estudados.

Variável	n (%)	Óbitos		S % (IC 95%)	TM (meses)
		Não	Sim		
<b>Sexo</b>					
Masculino	9712 (77)	1233 (9,8)	1661 (13,2)	31,6 (30,6 – 32,5)	20
Feminino	2894 (23)	3051(24,2)	6661 (52,8)	42,7 (40,9 – 44,5)	32
<b>Faixa Etária</b>					
19 a 44 anos	1355 (10,7)	569 (4,5)	786 (6,2)	42,1 (39,5 – 44,8)	29
45 a 54 anos	3567 (28,3)	1188 (9,4)	2379 (18,9)	33,5 (32,0 – 35,1)	21
55 a 64 anos	3754 (29,8)	1303 (10,3)	2451 (19,4)	34,8 (33,4 – 36,4)	22
65 a 74 anos	2392 (19,0)	801 (6,4)	1591 (12,6)	33,7 (31,8 – 35,6)	22
Acima de 75 anos	1538 (12,2)	423 (3,4)	1115 (8,9)	27,5 (25,4 – 29,8)	15
<b>Estadiamento Clínico</b>					
Estádio I	609 (4,8)	320 (2,5)	289 (2,3)	52,5 (48,7 – 56,7)	52,5% vivos*
Estádio II	1984 (15,7)	902 (7,2)	1082 (8,6)	45,8 (43,6 – 48,0)	48
Estádio III	3665 (29,1)	1375 (10,9)	2290 (18,2)	37,6 (36,1 – 39,2)	28
Estádio IV	6348 (50,4)	1687 (13,3)	4661 (37,0)	26,7 (25,6 – 27,8)	15
<b>Localização do Câncer na Boca</b>					
Assoalho da Boca	2738 (21,7)	975 (7,7)	1763 (14,0)	35,8 (34,0 – 37,6)	26
Língua	3789 (30,1)	1306 (10,4)	2483 (19,7)	34,5 (33,1 – 36,1)	20
Base de língua	2123 (16,8)	653 (5,2)	1470 (11,7)	30,8 (28,9 – 32,8)	19
Outras Partes da Boca	2024 (16,1)	701 (5,5)	1323 (10,5)	34,8 (32,8 – 37,0)	21
Palato	1590 (12,6)	532 (4,2)	1058 (8,4)	33,6 (31,4 – 36,1)	22
Gengiva	342 (2,7)	117(0,9)	225 (1,8)	34,5 (29,8 – 39,9)	29
<b>Região de Residência</b>					
Sudeste	6534 (51,8)	2041 (16,2)	4493 (35,6)	31,5 (30,3 – 32,6)	20
Nordeste	2675 (21,2)	1064 (8,5)	1611 (12,8)	39,8 (38,0 – 41,7)	25
Sul	2269 (18,0)	770 (6,1)	1499 (11,9)	34,0 (32,1 – 36,0)	23
Centro-Oeste	703 (5,6)	242 (1,9)	461 (3,7)	34,4 (31,1 – 38,1)	21
Norte	425 (3,4)	167 (1,3)	258 (2,0)	39,3 (34,9 – 44,2)	24
<b>Comorbidade</b>					
Não	720 (5,7)	673 (5,3)	47 (0,3)	93,5 (91,7 – 95,3)	93,5% vivos*
Sim	11886 (94,3)	3611 (28,6)	8275 (65,6)	30,5 (29,7 – 31,4)	19
<b>Internação exceto aquelas para tratamento cirúrgico do câncer de boca</b>					
Não	2339 (18,6)	1167 (9,3)	1172 (9,3)	50,0 (48,0 – 52,0)	60
Sim	10267 (81,4)	3117 (24,7)	7150 (56,7)	30,5 (29,6 – 31,4)	20

Tabela 1 - Análise Descritiva dos dados dos pacientes tratados para Câncer de Boca no SUS entre 2005 a 2009 (N = 12.606), estimativas para Sobrevida (S) e tempo mediano (TM) nos grupos de pacientes estudados.

Variável	n (%)	Óbito		S % (IC 95%)	TM (meses)
		Não	Sim		
<b>Modalidade de tratamento</b>					
<b>Oncológico</b>					
Quimioterapia exclusiva	1022 (8,1)	289 (2,3)	733 (5,8)	28,3 (25,6 – 31,2)	11
Tratamento oncológico associado a cirurgia	5055 (40,1)	2038 (16,2)	3017 (23,9)	40,5 (39,2 – 41,9)	37
Quimioterapia e Radioterapia	3320 (26,3)	872 (6,9)	2448 (19,4)	26,3 (24,8 – 27,8)	14
Radioterapia exclusiva	3209 (25,5)	1085 (8,6)	2124 (16,9)	33,9 (32,3 – 35,6)	14
<b>Sobrevida Global por Câncer de Boca</b>				34,1 (33,3 – 34,9)	
<b>Tempo mediano de Sobrevida Global por Câncer de Boca</b>					20 (21 - 22)

Fonte: Base Onco, 2019.

\*O tempo mediano não é apresentado e sim a porcentagem de pessoas vivas ao final do tempo de acompanhamento, pois mais de 50 % dos pacientes estudados nessa categoria permaneceram vivos aos 60 meses.

O grupo feminino apresentou tempo mediano de sobrevida maior do que o grupo masculino (32 meses e 20 meses, respectivamente). Os pacientes em estágio I, 52,5% permaneceram vivos no final do acompanhamento, enquanto pacientes do estágio IV tiveram tempo mediano de sobrevida de 15 meses. Pacientes com câncer de base de língua apresentaram menor tempo mediano de sobrevida (19 meses), enquanto os pacientes de câncer de gengiva tiveram o melhor tempo mediano (29 meses). Dos pacientes que não apresentaram comorbidade durante o tratamento, 93,5% estavam vivos ao final do acompanhamento, enquanto o tempo mediano de sobrevida do grupo de pacientes que apresentaram alguma comorbidade foi de 19 meses. Pacientes que realizaram o tratamento cirúrgico associado a outro tratamento oncológico tiveram o tempo mediano superior (37 meses), diferentemente daqueles que tiveram o tratamento quimioterápico exclusivo (11 meses), como informado pela tabela 1.

Os ajustes dos Modelos de Cox Estendido (versão univariada) para a análise da sobrevida global em cinco anos foram ajustados pela variável faixa etária. Assim, permaneceram, no modelo final, as variáveis: sexo, estadiamento clínico do tumor ao iniciar tratamento oncológico, localização anatômica do tumor, região de residência, comorbidade,

internação exceto aquelas para tratamento cirúrgico do câncer de boca e modalidade de tratamento oncológico.

Foram selecionadas para o Modelo Múltiplo de Cox todas as variáveis que apresentaram valor p da análise não ajustada menor ou igual a 0,20 para a medida de associação. Em seguida, foi investigado se as variáveis de exposição mantiveram a proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo (pressuposto para a regressão de Cox) através da análise de resíduos de Schoenfeld. Caso não exista proporcionalidade, o efeito da variável é tempo-dependente.

Utilizou-se a curva da estimativa de Kaplan-Meier para auxiliar a visualização do comportamento dos resíduos em cada um dos pontos do gráfico, por categoria da variável de exposição conforme apresentado no Apêndice A. Assim, foi possível detectar uma estrutura tempo-dependente quando as curvas de pelo menos duas categorias da variável se cruzassem. Como a maioria de nossas variáveis foram tempo-dependente inviabilizou-se a utilização do Modelo de Cox Proporcional, portanto, foi utilizado o Modelo de Cox Estendido.

A verificação da suposição de Hazards Proporcionais e estudo da possibilidade de agrupar categorias foram realizados e a variável faixa etária, quando agrupada como apresentado se tornou proporcional e possibilitou sua utilização como variável de ajuste para o Modelo de Cox Estendido.

A Tabela 2 apresenta os resultados do Modelo de Cox Estendido multivariado para a sobrevida global de cinco anos no Brasil. Permaneceram no modelo final as variáveis (valor p < 0,05 em ao menos um dos coeficientes): estágio clínico do tumor ao início do tratamento, localização anatômica do tumor, região de residência no início do tratamento, comorbidade, internação, exceto aquelas para tratamento cirúrgico do câncer de boca e modalidade do tratamento oncológico.

A variável sexo perde a sua significância e os dois grupos podem ser considerados significativamente iguais na taxa de risco de óbito, quando essa comparação é ajustada pelas demais variáveis, além de não ser tempo-dependente.

Pacientes diagnosticados em estágio III mostraram risco aumentado, 1,75(IC 95%: 1,20 - 2,56) e no estágio IV é 3,26(2,26- 4,70) no 1º mês, comparados com aqueles com estadiamento I. A Hazard do estágio IV é considerada diferente da Hazard do estágio I em todos os tempos, mas essa diferença diminui com o passar do tempo, e aos 60 meses, a HR é de 1,36 (1,07 – 1,71).

Aqueles pacientes cuja localização do tumor era em língua apresentaram aumento da taxa de risco 31% maior em relação aos pacientes diagnosticados com tumor no assoalho no 1º mês (IC 95%: 1,10-1,55), e no 6º mês, era 13% (IC 95%: 1,05-1,21). A taxa de risco com localizações de Base de Língua e Gengiva não foram considerados estatisticamente diferentes de assoalho de boca. A localização palato foi considerada como um fator protetor para o prognóstico de sobrevida em relação ao assoalho de boca, com uma redução na taxa de risco de 23% no 1º mês (0,77; IC 95%: 0,62-0,96), e 14% no 3º mês (0,86; IC 95%: 0,75-0,99); outras partes da boca foi um fator protetor a partir do 48º mês, com uma redução de riscos de 16% em relação ao assoalho bucal (0,84; IC 95%: 0,74-0,96).

A região Sul apresentou diferença estatística da região Sudeste e, no 1º mês, apresentou um risco de 18% de óbito maior que na região Sudeste (IC 95%: 1.01-1.38).

O risco no grupo dos pacientes que apresentaram alguma comorbidade durante o tratamento foi sempre maior. No entanto, dado o tamanho do IC, principalmente para tempos maiores, esses resultados devem ser interpretados com cautela. Esse desequilíbrio na HR pode ser devido ao fato de que no grupo dos que não tiveram comorbidades a proporção de óbitos em cinco anos foi bem menor (6,5%) do que no grupo dos que tiveram alguma comorbidade (69,6%).

O risco no grupo com internações é 24,2% (IC 95%: 1,06 -1,45) maior do que aqueles que não tiveram internação e as Hazards dos dois grupos podem ser consideradas proporcionais ao longo do tempo (a HR não é tempo-dependente).

A categoria quimioterapia exclusiva apresentou um fator de risco para o óbito em relação às outras modalidades de tratamentos nos seis primeiros meses de acompanhamento dos pacientes. Os pacientes que fizeram cirurgia associada a outro tratamento tiveram uma taxa de risco menor no primeiro ano de estudo do que quem realizou somente quimioterapia, com HR de 0,04 no 1º mês (IC 95%: 0,03-0,05) e no 12º mês de 0,55 (IC 95%: 0,50-0,61). Os pacientes que realizaram quimioterapia e radioterapia, apresentaram HR de 0,22 no 1º mês (IC 95%: 0,18-0,27), e no 6º mês, de 0,67 (IC 95%: 0,62-0,73). Pacientes que realizaram radioterapia exclusiva também apresentaram menor taxa de risco no 1º mês (0,83; IC 95%: 0,69-0,99) e no 3º mês (0,95; IC 95%: 0,85-1,06) do que aqueles que só realizaram quimioterapia.





Tabela 2 - Resultados do Modelo Multivariado de Cox Estendido: Hazard Ratio (HR) para óbito por câncer de boca (IC95%) de pacientes que iniciaram tratamento em 2005 a 2009 no SUS e foram acompanhados durante 5 anos. Modelos ajustados por faixa etária.

(continua)

<b>Modalidade de tratamento oncológico</b>								
Quimioterapia exclusiva	Ref.							
Tratamento cirúrgico associado	0.04 (0.03-0.05)	0.13 (0.11-0.15)	0.27 (0.24-0.29)	0.55 (0.50-0.61)	1.14 (0.99-1.31)	2.36 (1.94-2.87)	2.98 (2.40-3.70)	< 0.05
Quimioterapia e Radioterapia	0.22 (0.18-0.27)	0.44 (0.39-0.49)	0.67 (0.62-0.73)	1.03 (0.93-1.14)	1.58 (1.37-1.83)	2.43 (2.00-2.95)	2.79 (2.25-3.45)	< 0.05
Radioterapia exclusiva	0.83 (0.69-0.99)	0.95 (0.85-1.06)	1.04 (0.95-1.13)	1.13 (1.02-1.26)	1.23 (1.06-1.43)	1.34 (1.10-1.64)	1.38 (1.11-1.72)	< 0.05

Fonte: Base Onco, 2019 \*\*

O *Hazard Ratio* HR atribuído ao grupo é constante durante o período de acompanhamento (coeficiente de interação da variável com o tempo de sobrevivência não é significativo, indicando que a suposição de Hazards proporcionais pode ser considerada válida quando o modelo é ajustado por faixa etária na presença de outras variáveis).

## DISCUSSÃO

Este estudo permitiu o relacionamento de alguns fatores associados à sobrevida dos pacientes diagnosticados com câncer de boca, assistidos pelo SUS, no período de 2005 a 2009. O predomínio de casos que iniciaram tratamento em estádios avançados da doença (29,1% no estágio III, 50,4% no estágio IV que totalizam 79,5%) e do sexo masculino (77%), observado no presente estudo é confirmada com a caracterização da população em outros estudos<sup>4,6,8,15,16</sup>. Resultados consistentes aos achados de estudos anteriores também foram observados quanto à distribuição da população estudada segundo faixa etária acima de 45 anos<sup>25</sup>. Assim como as localizações mais frequentes em língua e no assoalho bucal<sup>8,9,26,27</sup>.

A taxa de sobrevida global em cinco anos foi 34,1% para o câncer de boca, o que corrobora com os resultados de Bonfante et al.<sup>8</sup> que encontraram uma taxa de 30%. Montoro et al.<sup>15</sup> observaram a sobrevida global de 39% para pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca. Tais autores indicaram que a baixa sobrevida estaria associada ao alto número de pacientes com metástases em pescoço e com localização do tumor em língua e assoalho bucal. Brandizzi et al.<sup>28</sup>, em estudo conduzido na Argentina reforçaram esses dados para a taxa de sobrevida global de 39%. Le Champion et al.<sup>26</sup>, ao avaliarem a sobrevida dos pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas bucal em Maceió, encontraram 27,8%. Souza-Cruz et al.<sup>27</sup> ao investigarem a sobrevida global de câncer de boca no Sul de Minas, observaram 42%.

Dentre os principais achados desse estudo, pacientes com algum tipo de comorbidade durante o tratamento tiveram um risco significativo maior que os demais no Brasil, em concordância com outros estudos internacionais<sup>13,14</sup>.

Os resultados da presente investigação confirmam o importante papel da comorbidade na sobrevida global do paciente e ressaltam a necessidade de considerar tal fator no tratamento do paciente com câncer de boca. Observou-se neste estudo que 94,3% dos pacientes apresentaram comorbidade durante o tratamento, um indicador alto, informando uma debilidade maior em pacientes brasileiros, resultando em menor sobrevida no país. Como a população mundial, a brasileira envelhece, portanto, haverá mais pacientes idosos e muitos deles, possivelmente, terão comorbidades.

Boje et al.<sup>13</sup> na Dinamarca constataram que 36% dos pacientes apresentavam comorbidades no momento do diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. Esse estudo também

verificou que o aumento da idade foi significativamente associado ao aumento de comorbidades apresentadas, e atingiu o patamar de 69% dos pacientes acometidos com alguma comorbidade no decorrer do estudo. Estudos conduzidos por Lee et al.<sup>14</sup> ao investigarem a comorbidade como fator associado à sobrevida de câncer de boca, observaram que 59,8% dos pacientes apresentavam comorbidades (26,7% apresentaram comorbidades não associadas ao câncer e 33,1% apresentaram comorbidades associada ao câncer), sendo que a presença e os escores de comorbidades influenciaram significativamente os desfechos clínicos. Ressaltaram que o tabaco e o uso de álcool, além de fator de risco para câncer bucal e do efeito carcinogênico, podem estar associados a outras comorbidades sistêmicas.

O câncer da cavidade oral em homens é o quarto mais frequente na Região Sudeste, ocupa a quinta posição nas Regiões Nordeste e Centro-Oeste, enquanto, na Região Sul e na Região Norte, é o sexto mais frequente<sup>2</sup>. A estimativa de que 77% dos pacientes eram do sexo masculino enfatiza que a política nacional de atenção integral da saúde do homem e políticas antitabagistas podem repercutir positivamente nesse cenário.

A seleção da modalidade única ou combinada de tratamento em oncologia é baseada em várias considerações que incluem a probabilidade do controle da doença, os resultados funcionais e cosméticos esperados, ressecabilidade do tumor, condição geral do paciente, disponibilidade de recursos e conhecimentos especializados<sup>9,29</sup>.

Em relação às modalidades de tratamentos oncológicos, no presente estudo, os pacientes que realizaram cirurgia associada a outro tratamento oncológico tiveram melhor sobrevida. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos de sobrevida de cinco anos, que avaliaram pacientes com carcinoma de células escamosas<sup>8,30</sup>. Verificou-se menor sobrevida para pacientes cujos esquemas terapêuticos envolviam quimioterapia.

Dentre as variáveis avaliadas, encontrou-se associação entre a ocorrência de internação e baixa sobrevida. Pacientes com necessidade de internações, provavelmente, apresentam maior número de intercorrências, comorbidades e/ou condições clínicas piores, que atuam de forma negativa, e aumenta o risco de morte. Esse achado está de acordo com os estudos<sup>8,31</sup>, em que se observaram que o risco de readmissões hospitalares está associado a um maior risco de morrer ao final das internações.

As regiões Sudeste e Sul, apresentaram um número expressivo de pacientes diagnosticado justificado por sua maior densidade populacional e rede de serviços de saúde

ampla, estes resultados estão em concordância com estudos anteriores que investigaram as notificações em regiões brasileiras<sup>32</sup>. Sobre o risco de óbito ter sido maior na região Sul que nas demais regiões, tal fato pode ser atribuído às subnotificações de óbito serem mais frequente na demais regiões do que na Sul, como expresso na literatura<sup>33</sup>.

Os atrasos na procura por tratamento, que compreende o tempo decorrido entre a percepção dos sintomas ao diagnóstico e o início do tratamento, podem interferir na evolução, no prognóstico do câncer de boca e também na sobrevida dos pacientes<sup>34</sup>.

Entre as limitações deste trabalho, pode ser citada a utilização de um banco de dados de origem administrativa, a ausência de dados sobre tabagismo e alcoolismo (fatores de risco importantes para o câncer de boca), insuficiência de algumas informações clínicas, lacunas de variáveis socioeconômicas, como cor/raça, ocupação e escolaridade, que contribuem na caracterização do indivíduo. A utilização da declaração de óbito como fonte para descrição da causa de óbito exige prudência à subnotificação, ao sub-registro, ao preenchimento inadequado de dados, ao percentual de causas mal definidas e à cobertura de vigilância dos dados variáveis em nível nacional, o que pode implicar em superestimação da sobrevida. Além disso, não foi possível incluir os pacientes que realizaram cirurgia como único tratamento oncológico.

## CONCLUSÃO

Neste estudo com 12.606 pacientes, os resultados demonstram que a sobrevivência foi maior em estágios iniciais da doença I e II, para pacientes que não apresentaram comorbidade durante o tratamento, não tiveram internações, e para pacientes que realizaram tratamento cirúrgico associado a outra terapia oncológica.

Com base nesse resultado, é possível sugerir que um investimento maior na qualidade da assistência, na integralidade de ações e na continuidade do cuidado aos pacientes possam melhorar as taxas de sobrevida.

Também é possível sugerir a melhora no acesso aos serviços de saúde para maior eficiência na detecção do câncer em estágios iniciais, além do enfoque na saúde do homem como meio de promover impacto positivo na sobrevida global.

## REFERÊNCIAS

1 Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2014: 422- 431.

- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2017:39-40.
- 3 Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009 apr./may; 45(4–5): 309-16.
- 4 Santos LCO, Batista OM, Cangussu MCT. Characterization of oral cancer diagnostic delay in the state of Alagoas. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2010;76(4):416-22.
- 5 Petito G, Carneiro MAS, Rabello Santos SHR, Silva AMTC, Alencar RC, Gontijo AP et al. Papilomavírus humano (HPV) em carcinomas de cavidade oral e orofaringe na região central do Brasil. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2017; 83(1).
- 6 Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 516, de 17 de junho de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. *Diário Oficial da União* 18 junho 2015; nº 114, Seção 1, pág. 61.
- 7 Bulsara VM, Worthington HV, Glenny AM, Clarkson JE, Conway DI, Macluskey M. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; Issue 12. Art. No.: CD006205.
- 8 Bonfante GMS, Machado CJ, Souza PEA, Andrade EIG, Acúrcio FA, Cherchiglia MA. Sobrevida de cinco anos e fatores associados ao câncer de boca para pacientes em tratamento oncológico ambulatorial pelo Sistema Único de Saúde, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2014;30(5):983-97.
- 9 Honorato J, Camisasca DR, Dias FL, Faria PAS, Lourenço SQC. Análise de sobrevida global em pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca no ano de 1999. *Rev Bras Epidemiol* 2009; 12: 69-81.
- 10 Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Zucoloto S. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. *J Bras Patol Med Lab* 2006; 42(5): 385-92.
- 11 Glenny AM, Furness S, Worthington HV, Conway DI, Oliver R, Clarkson JE et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12.

- 12 Gomes R, Nascimento EF do, Araújo FC de. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(3):565-74.
- 13 Boje CR, Dalton SO, Gronborg TK, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, et al. Overgaard J The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish Head and Neck Cancer Patients: A population based study from the DAHANCA database *Acta Oncologica* 2013; 52: 285–293.
- 14 Lee CC, Ho HC, Su YC, Chen PC, Yu CH, Yang CC. Comparison of different comorbidity measures for oral cancer patients with surgical intervention: A longitudinal study from a single cancer center *Auris Nasus Larynx*. 2016; 43: 322–329.
- 15 Montoro JRMC, Hicz AH, Souza L, Livingstone D, Melo DH, Tiveron RC, et al. Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74:861-6.
- 16 Almeida FCS, Cazal C, Nunes FD, Araújo ME, Dias RB, Silva DP. Fatores prognósticos no câncer de boca. *Rev Bras Ciênc Saúde* 2011; 15:471-8.
- 17 Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. *Cad Saúde Pública* 2002;18(3):579-94.
- 18 Braga SFM, Souza MC, Oliveira RR, Andrade EIG, Acúrcio FF, Cherchiglia ML. Sobrevida e risco de óbito de pacientes após tratamento de câncer de próstata no SUS. *Rev Saúde Pública* 2017; 51:1-10.
- 19 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 2018; 391: 1023–75.
- 20 Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, Machado CJ, Acúrcio FA, Meira Júnior W, et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Rev Bras Estud Popul*. 2007;24(1):163-7.

- 21 Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS - sistema de informações ambulatoriais. 21ª Edição. Setembro de 2015.
- 22 Tableman M, Kim JS. Survival analysis using S: Analysis of Time-to-Event data. Boca Raton, FL. London: Chapman & Hall/CRC, Florida, 2004.
- 23 Kleinbaum D, Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text, Third Edition, Springer, 2012.
- 24 R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- 25 Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, EUROCARE Working Group. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *European Journal of Cancer*. 2015; 51(15): 2130– 43.
- 26 Le Campion ACOV, Ribeiro CMB, Luiz RR, da Silva Júnior FF, Barros HCS, Dos Santos KCB. Low Survival Rates of Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Dent*. 2017; :5815493. doi: 10.1155/2017/5815493.
- 27 Souza-Cruz AC, Franzolin SOB, Pereira AAC, Hanneman JAC, Beijo LA, Cruz JS. Oral squamous cell carcinoma: survival, recurrence and death. *Acta Scientiarum. Health Sciences*. Maringá, 2014; 36(2): 273-279.
- 28 Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, Cabrini RL, Lanfranchi HE. Clinical features and evolution of oral cancer: a study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13:E544-8.
- 29 Huang SH, O'Sullivan B. Oral cancer: current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2013; 18 (2):233-40.
- 30 Rana M, Iqbal A, Warraich R, Ruecker M, Eckardt AM, Gellrich NC. Modern surgical management of tongue carcinoma: a clinical retrospective research over a 12 years old period. *Head Neck Oncol* 2011; 3:1-8.
- 31 Castro MSM, Carvalho MS, Travassos C. Factors associated with readmission to a general hospital in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:1186-200.



32 Polato CPB, Bonfante GMS, Andrade EIG, Acurcio FA, Machado CJ, Cherchiglia ML. Análise de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão tratados no Sistema Único de Saúde no Brasil entre 2002 e 2003. *Cad. Saúde Colet.* 2013, 21 (2): 173-81.

33 Andrade CLT, Szwarcwald CL. Desigualdades sócio-espaciais da adequação das informações de nascimentos e óbitos do Ministério da Saúde, Brasil, 2000-2002. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2007, 23 (5):1207-1216.

34 Campos JLG, Chagas JFS, Magna LA. Fatores de atraso no diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço e sua relação com sobrevida e qualidade de vida *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço.* 2007, 36 (2): 65 – 68.

## APÊNDICE D - Modelo de Cox Estendido

### 1 - Modelo de Cox Estendido

O Modelo de Cox de Hazards Proporcionais pode ser escrito como se segue:

$$h(t) = h_0(t)e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i},$$

onde  $X_1, X_2, \dots, X_p$  são as  $p$  variáveis explicativas do modelo,  $h(t)$  é a hazard no tempo  $t$  (considerando os valores das  $p$  variáveis explicativas  $X$ ) e  $h_0(t)$  é a hazard básica (baseline) no tempo  $t$  ( $h_0(t)$  não depende dos valores variáveis explicativas  $X$ 's).

Note que a parte do modelo que envolve os valores das variáveis explicativas não depende do tempo  $t$ . Na comparação entre as hazards dos grupos 1 e 2, digamos,  $h_1(t)$  e  $h_2(t)$ , a razão entre as duas hazards,  $HR = h_1(t)/h_2(t)$  não dependerá do tempo  $t$ , pois a única parte que depende do tempo é o baseline  $h_0(t)$ , que, sendo comum a ambas as hazards, não fará parte da expressão da razão entre elas (HR). Por causa disso, diz-se que, no Modelo de Cox, a HR é tempo-independente, ou seja, a HR mantém o mesmo valor independentemente do tempo em que é avaliada. Sendo assim, para se ajustar o Modelo de Cox, é preciso supor que as hazards dos grupos a serem comparados são proporcionais, isto é, o valor da HR não muda com o tempo. Essa suposição é conhecida como suposição de Hazards Proporcionais (PH).

Apesar de ser largamente utilizado em estudos de sobrevida, o Modelo de Cox de Hazards Proporcionais (Cox-PH) não se aplica a todas as situações, pois, em muitas delas, a suposição de proporcionalidade das hazards ao longo do tempo pode não ser válida. Para lidar com essas situações, uma das alternativas é utilizar o Modelo de Cox Estendido (Cox-E).

A ideia do Modelo Cox-E é introduzir termos de interação do tempo  $t$  com aquelas variáveis explicativas  $X$  para as quais a suposição de proporcionalidade das hazards não pode ser considerada válida. Assim, o Modelo Cox-E pode ser escrito como uma extensão do Modelo Cox-PH como se segue:

$$h(t) = h_0(t)e^{\{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i + \sum_{i=1}^p [\beta_i^* X_i f(t)]\}},$$

Onde  $f(t)$  é uma função do tempo  $t$  como, por exemplo, a função raiz quadrada ( $f(t) = \sqrt{t}$ ), logarítmica ( $f(t) = \ln(t)$ ), identidade ( $f(t) = t$ ), etc.

A forma da função  $f(t)$  a ser adotada no Modelo Cox-E vai depender da relação entre as hazards  $h_1(t)$  e  $h_2(t)$  ao longo do tempo. Essa relação pode ser avaliada pela comparação entre as curvas de sobrevivência dos grupos 1 e 2. Nesse trabalho, foi adotada a função logarítmica, pois permite que o distanciamento das hazards cresça ou diminua de maneira mais suave com o tempo.

#### 1.1 – Interpretação dos coeficientes de regressão no Modelo Cox-E

No Modelo Cox-PH, a estimativa da razão entre as hazards de dois grupos (HR) é obtida exponenciando-se o coeficiente de regressão estimado ( $\hat{\beta}_i$ ) correspondente à variável  $X_i$  que representa os grupos, ou seja,  $\widehat{HR} = e^{\hat{\beta}_i}$ .

No Modelo Cox-E, a HR depende do tempo, o que é representado no modelo pelo termo de interação de  $X_i$  com uma função do tempo  $t$ ,  $f(t)$ . Assim, a estimativa da razão entre as hazards no Modelo Cox-E é dada por  $\widehat{HR}(t) = e^{\{\hat{\beta}_i + \hat{\beta}_i^* f(t)\}}$ .

O HR do Modelo Cox-E é uma função do tempo  $t$ . Assim, para comparar as hazards de dois grupos, devemos também especificar o valor do tempo  $t$  no qual essa comparação vai ser feita.

## 1.2 – Intervalos de Confiança para a HR no Modelo Cox-E

No Modelo Cox-PH, o intervalo de  $100(1-\alpha)\%$  de confiança (IC) para a HR é dado por:

$IC_{HR}^{100(1-\alpha)\%} = \exp\{\hat{\beta}_i \pm z_{\alpha/2} \cdot EP(\hat{\beta}_i)\}$ , onde  $z_{\alpha/2}$  é o percentil  $(1-\alpha/2)$  da distribuição Normal Padrão,  $EP(\hat{\beta}_i)$  é o erro-padrão do coeficiente de regressão  $\hat{\beta}_i$  e é obtido da diagonal da matriz de variância e covariância dos coeficientes de regressão do modelo ajustado (raiz quadrada do elemento da diagonal correspondente ao coeficiente  $\hat{\beta}_i$ ).

No Modelo Cox-E, o formato do intervalo de confiança é bem parecido com o IC do modelo de Cox-PH

$$IC_{HR(t)}^{100(1-\alpha)\%} = \exp\left\{\left(\hat{\beta}_i + \hat{\beta}_i^* \cdot f(t)\right) \pm z_{\alpha/2} \cdot EP\left(\hat{\beta}_i + \hat{\beta}_i^* \cdot f(t)\right)\right\}.$$

No entanto, como a estimativa da razão de hazards  $\widehat{HR}(t)$  depende de dois coeficientes de regressão, o cálculo do erro-padrão EP envolve não só as variâncias dos coeficientes mas também a covariância entre eles. O erro-padrão do IC de HR(t) é dado por

$EP\left(\hat{\beta}_i + \hat{\beta}_i^* \cdot f(t)\right) = \sqrt{var(\hat{\beta}_i) + var(\hat{\beta}_i^*)[f(t)]^2 + 2f(t) \cdot cov(\hat{\beta}_i, \hat{\beta}_i^*)}$ , onde as variâncias (var) e a covariância (cov) são obtidas da matriz de variâncias e covariâncias dos coeficientes de regressão do modelo ajustado.

O valor de EP também depende do tempo  $t$  por meio da função  $f(t)$ . Sendo assim, se  $f(t)$  é uma função crescente do tempo  $t$ , por exemplo, o valor de EP também cresce com o tempo e, conseqüentemente, o IC fica mais largo à medida que o tempo cresce.

## Referência

KLEINBAUM, D; KLEIN, M. (2012) Survival Analysis: A Self-Learning Text, Third Edition, Springer.

**Anexo A: Parecer do Comitê Ética em Pesquisa da UFMG**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

**Parecer nº. ETIC 072/09**

**Interessado(a): Profa. Mariângela Leal Cherchiglia  
Departamento de Medicina Preventiva e Social  
Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 29 de abril de 2009, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação econômico epidemiológica do tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Marques Amaral', is positioned above the printed name.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 44121315.2.0000.5149

Interessado(a): Prof<sup>a</sup>. Mariangela Leal Cherchiglia  
Departamento de Medicina Preventiva Social  
Faculdade de Medicina- UFMG

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de maio de 2015, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

A handwritten signature in black ink, reading 'Telma Campos Medeiros Lorentz'.

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz  
Coordenadora do COEP-UFMG