



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

ANDRESSA KELLY ALVES FERREIRA

**ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS ORAL EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICO
BRASILEIRO**

Recife

2020

ANDRESSA KELLY ALVES FERREIRA

**ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS ORAL EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICO
BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada

Orientador: Profº Dr. Gustavo Pina Godoy

Coorientador: Profº Dr. Arnaldo de França Caldas Júnior

Recife

2020

F383a Ferreira, Andressa Kelly Alves
Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma de células escamosas oral em um centro de referência oncológico brasileiro/ Andressa Kelly Alves Ferreira. – 2020
47 f.: il.

Orientador: Gustavo Pina Godoy
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde - CCS. Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2020.

Inclui referências, apêndice e anexos.

1. Neoplasias orais. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Sobrevida. 4. Prognóstico. I. Godoy, Gustavo Pina (Orientador). II. Título.

617.6 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2017-061)

ANDRESSA KELLY ALVES FERREIRA

**ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS ORAL EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICO
BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada

Aprovada em: 14/02/2020.

Banca examinadora:

Prof^o Dr. Gustavo Pina Godoy
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
(Orientador)

Prof^a Dr^a Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
(Examinador interno)

Prof^a Dr^a Ana Flávia Granville-Garcia
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
(Examinador externo)

Prof^a Dr^a Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva
Faculdade de Odontologia de Pernambuco (FOP/UPE)
(Examinador externo)

Dedico este trabalho à minha amada mãe, Rute Edite Alves - a primeira e mais especial mestra que eu poderia ter na vida.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, que me fortalece e me guia em todo e qualquer caminho percorrido.

À minha tão incrível e amada mãe, **Rute Edite Alves**, por incentivar cada um dos meus sonhos e ser minha base e referência na vida. Sua sabedoria será sempre meu alicerce em qualquer lugar que eu vá.

Ao meu querido irmão, **Anderson Vinícius Alves Ferreira**, por todo apoio em minhas decisões e por tornar minha jornada em Pernambuco mais leve. Crescer com alguém que diariamente me dá bons exemplos de caráter e profissionalismo me instiga a uma constante busca de como ser melhor na vida.

Ao meu namorado, **Clenildo Gomes de Sousa Júnior**, por me incentivar a alçar voos cada vez maiores e por toda tranquilidade que me transmite.

À minha amiga irmã, **Priscila Helen de Medeiros Ferreira**, que continua acreditando nos meus sonhos e me fortalecendo de uma maneira bem especial mesmo a km de distância.

Ao meu pai, **José Ailton Ferreira**, por, ainda que distante, apoiar minha jornada em busca dos meus objetivos.

À minha família como um todo, por ser o refúgio de paz e alegria para onde eu sempre irei querer voltar.

Ao meu orientador ímpar, professor **Gustavo Pina Godoy**, que consegue ser a perfeita combinação de qualidades pessoais admiráveis com extrema competência profissional. Gratidão por ter me guiado com tanta boa vontade desde o começo, e por ser inspiração em todos os aspectos desde sempre. Fui extremamente abençoada por tê-lo em meu caminho.

Ao meu maravilhoso coorientador, **Arnaldo de França Caldas Júnior**, por todo o acolhimento desde o início dessa jornada. Conviver com essa referência acadêmica e pessoal, que compartilha com tanto entusiasmo tudo que sabe e faz de melhor, tem sido um verdadeiro privilégio.

A **Sérgio Henrique Gonçalves de Carvalho**, por viabilizar a construção deste trabalho, sendo muito gentil e solícito em todas as etapas.

À professora **Ana Flávia Granville-Garcia**, pela disponibilidade e auxílio na elaboração deste trabalho. Tenho uma admiração enorme por seu esmero profissional desde a graduação na UEPB - minha primeira e querida “casa”.

À minha tão querida turma do mestrado por estes últimos dois anos - quantas

peessoas incríveis reunidas em um só lugar. Agradeço em especial ao grande e admirável amigo que ganhei nesse caminho, **Evair Josino da Silva**, que tornou esse espaço de tempo muito mais agradável ao compartilhar comigo as dificuldades e alegrias presentes nessa jornada.

Ao grupo de pesquisa **“TeamCaldasGodoy”**, pelos ricos compartilhamentos intra e extra-acadêmicos. Tenho uma admiração imensa por cada um e pude aprender muito no período em que convivemos juntos.

Ao meu núcleo de pesquisa mais próximo, composto por **Maria Cecília Freire de Melo, Thuanny Silva de Macêdo e Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva**, pela construção conjunta de conhecimentos e pelos momentos marcantes compartilhados ao longo deste percurso.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco**, cujo corpo docente e demais profissionais são exemplares e constantemente buscam tornar este um espaço acadêmico de excelência.

À **Capes/CNPQ** pelo incentivo à pesquisa no Brasil, tão necessária e importante para o crescimento do nosso país.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram com a realização e finalização desta importante etapa acadêmica.

RESUMO

O carcinoma de células escamosas da cavidade oral (CCEO) representa o tipo histológico mais prevalente entre as neoplasias malignas de cabeça e pescoço, estando frequentemente associado a prognósticos desfavoráveis. O objetivo deste estudo foi estimar a sobrevida de pacientes com CCEO e sua associação com fatores clínico-morfológicos. Tratou-se de um estudo de banco de dados com análise de sobrevida utilizando prontuários de 525 pacientes com CCEO atendidos em um hospital público do Nordeste do Brasil entre 1999 e 2013. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier, sendo verificada a influência dos fatores idade, sexo, estadiamento clínico, localização anatômica, tipo de tratamento e comorbidades no prognóstico dos pacientes. A associação entre as curvas de sobrevivência foi verificada através dos testes de Long-Rank, Breslow e Tarone-Ware, adotando-se o nível de significância de 5%. Para identificação de variáveis independentes associadas à sobrevida, foi realizada regressão multivariada de Cox. Na amostra avaliada, foi observado um maior percentual de homens, com média de idade de 66,7 anos ($\pm 12,1$), sendo apenas 9,3% destes indivíduos considerados adultos jovens (abaixo de 50 anos). A localização anatômica predominante foi a língua (34,9%) e a maior parte dos indivíduos (67,9%) foi diagnosticada em estágios clínicos mais avançados da doença (estágios III e IV). A radioterapia isolada (36,6%) e combinada à cirurgia (32,5%) foram as modalidades terapêuticas mais prevalentes. As comorbidades sistêmicas estiveram presentes em 39,2% da amostra e as bucais em 32,7%. A sobrevida global em cinco anos foi considerada baixa (39%) e as variáveis estadiamento e tipo de tratamento foram fatores prognósticos que influenciaram na estimativa de sobrevida da amostra estudada. Pode-se concluir que a estimativa de sobrevida associada ao CCEO é baixa em pacientes diagnosticados em estágios clínicos avançados, e aqueles que são submetidos à radioterapia isolada como modalidade terapêutica possuem pior prognóstico.

Palavras-chave: Neoplasias orais. Carcinoma de células escamosas. Sobrevida. Prognóstico.

ABSTRACT

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) represents the most prevalent histological type among head and neck malignant neoplasms, being frequently associated with unfavorable prognosis. This study aimed to estimate the survival rate of patients with OSCC and its association with clinical-morphological factors. A database study with survival analysis was carried out using medical charts of 525 patients with OSCC from a public hospital in Northeast Brazil between 1999 and 2013. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method, and it was verified the influence of age, sex, clinical staging, anatomical location, type of treatment, and comorbidities on patients' prognosis. The association between the survival curves was verified using the Long-Rank, Breslow and Tarone-Ware tests, adopting a significance level of 5%. The association between survival and independent variables was verified using the Cox multivariate regression method. The results showed a higher percentage of men, with a mean age of 66.7 years ($\pm$ 12.1), and only 9.3% of young adults (below 50 years). The tongue was the most prevalent anatomical location (34.9%), and most individuals (67.9%) were diagnosed in advanced clinical stages of the disease (stages III and IV). Isolated radiotherapy (36.6%) and combined to surgery (32.5%) were the most common therapeutic modalities. Systemic comorbidities were present in 39.2% of the sample and oral comorbidities in 32.7%. Overall five-year survival was considered low (39%), and the variables clinical staging and treatment were considered independent prognostic factors. It can be concluded that the estimated survival associated with OSCC is low in patients diagnosed in advanced clinical stages, and those who are submitted to radiotherapy alone as therapeutic modality have a worse prognosis.

Keywords: Oral neoplasms. Oral squamous cell carcinoma. Survival. Prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Código Internacional de Doenças (CID-10).....	19
Figura 1 –	Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida (anos) no grupo total.....	35
Figura 2 –	Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida referente às variáveis sexo (a), idade (b) e localização anatômica (c)...	36
Figura 3 –	Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida segundo a extensão do tumor [T] (a), acometimento linfonodal [N] (b), estadiamento clínico (c) e tipo de tratamento (d).....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Caracterização da amostra.....	31
Tabela 2 –	Sobrevivência acumulada ao longo do tempo no grupo total.....	32
Tabela 3 –	Estimativas de sobrevivência (anos) segundo as variáveis de interesse	33
Tabela 4 –	Regressão múltipla de Cox para CCEO ajustada pelos hábitos de tabagismo/álcool.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	do inglês, American Joint Committee on Cancer
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior
CCEO	Carcinoma de Células Escamosas Oral
CID-10	Código Internacional de Doenças
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONEP	Conselho Nacional de Pesquisa
FAP	Fundação Assistencial da Paraíba
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UICC	União Internacional Contra o Câncer
TNM	Classificação tumor-nodo-metástase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL (CCEO)	13
1.2	SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS.....	14
1.3	ANÁLISE DE SOBREVIDA.....	15
2	OBJETIVOS.....	16
2.1	OBJETIVO GERAL.....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3	METODOLOGIA	17
3.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	17
3.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO	17
3.3	LOCAL DO ESTUDO.....	17
3.4	POPULAÇÃO	17
3.5	AMOSTRA.....	17
3.6	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	18
3.7	COLETA DE DADOS.....	18
3.7.1	Variáveis	18
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
4	RESULTADOS.....	22
4.1	ARTIGO - ANÁLISE DE SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM CAVIDADE ORAL	22
5	CONCLUSÕES	38
	REFERÊNCIAS.....	39
	APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS	42
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP/UEPB)	44
	ANEXO B - NORMAS DA REVISTA PARA SUBMISSÃO	46

1 INTRODUÇÃO

As taxas de sobrevida global do câncer de boca ainda são consideradas baixas, apesar dos avanços obtidos no conhecimento sobre a patogênese e modalidades de tratamento mais efetivas (BOSETTI *et al.*, 2020).

No Brasil, tem sido observado um aumento dos casos de câncer de cavidade oral. Em 2010 o levantamento epidemiológico do INCA (INCA, 2010) trazia a incidência de 10.330 casos para homens e 3.790 para mulheres, enquanto a estimativa atual é de 11.180 novos casos de câncer de cavidade oral em homens e 4.010 em mulheres esperados para cada ano do triênio 2020-2022. De acordo com estes dados, o câncer oral representa o quinto tipo mais comum de neoplasia em homens e o 13º em mulheres (INCA, 2019).

Para a região Nordeste, foram estimados pelo INCA (2019) 2.180 novos casos em homens e 1.120 em mulheres para o ano de 2020.

1.1 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL (CCEO)

Dentre as neoplasias de cabeça e pescoço, o Carcinoma de Células Escamosas Oral (CCEO) é o tipo histológico de maior prevalência, correspondendo a aproximadamente 90-95% dos casos de malignidade (TAGHAVI; YAZDI, 2015).

O CCEO, também denominado de Carcinoma Espinocelular (CEC) ou Carcinoma Epidermóide Oral (CEO), possui etiologia multifatorial, desenvolvendo-se como resultado de múltiplos fatores genéticos e, em sua grande maioria, ambientais (DISSANAYAKA *et al.*, 2012; SASAHIRA; KIRITA, 2018).

Entre os fatores de risco relacionados ao CCEO, o tabaco e o álcool continuam sendo apontados como os de maior potencial carcinogênico, havendo um risco ainda maior quando estes hábitos estão associados (LIFSICS *et al.*, 2019; MASSANO *et al.*, 2006). A presença destes hábitos nocivos e sua permanência após o tratamento estão também associados a uma maior chance de desenvolvimento de um segundo tumor primário, além de aumentar as chances de recidiva local (SCHEIDT *et al.*, 2012).

Epidemiologicamente, é observada uma predileção do CCEO pelo gênero masculino, com uma relação de aproximadamente 2:1, havendo também uma maior incidência entre a quinta e a sexta décadas de vida (KARNOV *et al.*, 2017;

WARNAKULASURIYA, 2009). Entretanto, tem sido observado um aumento do número de casos para o sexo feminino e em pacientes jovens nas últimas décadas (MIRANDA-FILHO; BRAY, 2020). A diminuição da razão de casos entre homens e mulheres tem sido associada a mudanças de hábitos ao longo dos anos, com um maior compartilhamento de fatores de risco entre os gêneros atualmente (NG *et al.*, 2017; WARNAKULASURIYA, 2009). Quanto ao maior acometimento em indivíduos mais jovens, tem-se observado uma tendência de aumento no número de casos em indivíduos não expostos aos principais fatores de risco para a doença, sugerindo-se a possibilidade de um comportamento biológico do tumor diferenciado neste grupo (FARQUHAR *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2015; PATEL *et al.*, 2011).

Além dos hábitos de tabagismo e etilismo, outros fatores são apontados como de risco para o desenvolvimento do CCEO, entre eles a exposição a agentes carcinogênicos físicos e químicos (radiação solar, inalação de vapores tóxicos, exposição a ácidos e solventes), dieta, infecções virais (HPV), imunossupressão, e fatores hereditários (BEZERRA *et al.*, 2017; DECONDE *et al.*, 2012; RIBEIRO *et al.*, 2017).

Quanto à localização anatômica, os sítios mais comumente acometidos pelo CCEO são a língua, o lábio e o assoalho bucal, sendo a base de língua e o assoalho as regiões onde o CCEO costuma apresentar um comportamento biológico mais agressivo (BOSETTI *et al.*, 2020; NOBLE *et al.*, 2016).

1.2 SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS

De maneira geral, apesar dos avanços na terapia oncológica observados nos últimos anos, a probabilidade de sobrevida em 5 anos para o CCEO permanece baixa, sendo de aproximadamente 50% na maior parte dos casos (DECONDE *et al.*, 2012; WARNAKULASURIYA, 2009).

O estadiamento clínico (TNM) tem sido apontado como um dos parâmetros mais importantes para se avaliar o prognóstico e estimar a sobrevida de pacientes com CCEO, uma vez que indica a agressividade dos tumores e serve como base para o planejamento terapêutico (FELIPPU *et al.*, 2016; MUPPARAPU; SHANTI, 2018).

No Brasil, são encontradas taxas de sobrevida bastante variadas, com percentuais mais altos para os tumores em estadiamento clínico inicial, e

significativamente mais baixos para estágios mais avançados, indicando a importância de um diagnóstico precoce (HONORATO *et al.*, 2009; LE CAMPIOM *et al.*, 2020; MORO *et al.*, 2018; PEIXOTO *et al.*, 2017).

A localização do tumor primário também tem sido investigada com fator preditivo de prognóstico e sobrevida. Uma diminuição gradual no tempo de sobrevida de cinco anos tem sido observada em pacientes diagnosticados com CCEO localizados em região de língua, orofaringe e assoalho, possivelmente por estarem mais propensos à presença de metástase regional em função da rica vascularização linfática na região (GAMEZ *et al.*, 2018; JEHN *et al.*, 2019).

1.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA

A análise de sobrevida, também conhecida como análise de sobrevivência, objetiva verificar a rapidez com que os indivíduos analisados desenvolvem um determinado evento. Este evento, denominado de falha, pode ser o tempo entre um momento inicial até a ocorrência do óbito, até a cura de uma determinada doença, ou até a ocorrência de recidiva (SCHOBER; VETTER, 2018).

As análises de sobrevida possuem a vantagem de permitir incorporar dados chamados censurados, que são as observações parciais do evento de interesse, o que não seria possível utilizando outras técnicas estatísticas clássicas (BUSTAMANTE-TEIXEIRA, 2002).

Na área oncológica, é um dos tipos de estudo mais realizados para identificar o prognóstico de indivíduos, visando identificar fatores que possam interferir negativamente ou melhorar a sobrevida de pacientes acometidos por neoplasias (BOTELHO; SILVA; CRUZ, 2009).

Dentre os métodos para realização da análise de sobrevida, o método de Kaplan-Meier é o mais utilizado na área da saúde, sendo considerado um método adequado tanto para estudos de pequenas quanto de grandes amostras. Os dados obtidos nesta análise são expressos graficamente através das chamadas curvas de sobrevivência, visualizando-se como os eventos se dispuseram em um intervalo de tempo, sendo também possível realizar uma comparação dos tempos para ocorrência dos eventos em diferentes subgrupos (BONFANTE *et al.*, 2014; SCHOBER; VETTER, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a taxa de sobrevida global e identificar possíveis fatores de prognóstico de pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral em um centro de referência em Oncologia no Nordeste do Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a sobrevida global em anos dos indivíduos avaliados.
- Verificar a influência dos fatores idade, sexo, localização anatômica, estadiamento clínico, comorbidades sistêmicas e orais, e tipo de tratamento na sobrevida da amostra estudada.

3 METODOLOGIA

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) (ANEXO A), tendo sido respeitados os critérios da resolução 466/12 da CONEP para sua realização.

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Tratou-se de um estudo de banco de dados com análise de sobrevida, utilizando dados secundários de prontuários.

3.3 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada no Centro de Cancerologia Ulisses Pinto, localizado na Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), Campina Grande – Paraíba. O hospital da FAP é um dos centros de referência em oncologia da Paraíba, sendo responsável pelo tratamento de pacientes de diversos municípios do estado e de estados vizinhos.

3.4 POPULAÇÃO

A população do estudo foi composta por prontuários de pacientes que possuíam diagnóstico de neoplasias malignas de cavidade oral atendidos no serviço de Oncologia da FAP entre 1999 e 2013, totalizando 606 casos.

3.5 AMOSTRA

A amostra foi constituída por prontuários de pacientes com diagnóstico de CCEO que foram atendidos no serviço de Oncologia da FAP entre 1999 e 2013 (n = 525).

3.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis para o estudo os prontuários de pacientes que possuíam o diagnóstico de CCEO confirmado através de exame histopatológico e que foram acompanhados dentro do período analisado. Foram excluídos os prontuários que não estavam devidamente preenchidos com as informações necessárias para o estudo.

3.7 COLETA DE DADOS

Os dados obtidos através dos prontuários foram registrados em uma ficha própria (APÊNDICE A), que contemplavam as características clínicomorfológicas dos indivíduos, bem como informações referentes à neoplasia e ao seguimento dos pacientes desde o momento do diagnóstico.

3.7.1 Variáveis

3.7.1.1 Variável dependente

O tempo de sobrevida foi considerado como variável dependente, sendo categorizado em quantidade de anos, levando em consideração o dia diagnóstico histopatológico. O evento de interesse (falha) observado foi o óbito, sendo considerado como censura aqueles que continuaram em preservação ou abandonaram o tratamento dentro do período observado.

3.7.1.2 Variáveis independentes

- *Sexo*

Dicotomizada em feminino e masculino.

- *Idade*

Classificada em abaixo de 50 anos e acima de 50 anos.

- *Localização anatômica da lesão*

A localização anatômica das lesões foi estabelecida de acordo com a classificação do Código Internacional de Doenças (CID-10) (WHO, 2011), cuja classificação pode ser visualizada no quadro abaixo. Para o plano de análise deste estudo, as localizações correspondentes aos códigos C00-06 foram agrupadas em “cavidade oral” e os códigos C07-C10 foram recategorizados em “orofaringe e outros” (INCA, 2019).

Quadro 1 - Código Internacional de Doenças (CID-10).

CÓDIGO INTERNACIONAL DE DOENÇAS	LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA
C00-0	Lábio externo superior
C00-1	Lábio externo inferior
C00-2	Lábio externo não especificado
C00-3	Mucosa labial superior
C00-4	Mucosa labial inferior
C00-5	Mucosa labial não especificada
C00-6	Comissura labial
C01	Língua
C03	Gengiva
C04	Assoalho da boca
C05	Palato
C06-0	Mucosa jugal
C06-1	Vestíbulo da boca
C06-2	Região retromolar
C07	Glândula parótida
C08-0	Glândula submandibular
C08-1	Glândula sublingual
C09	Tonsila
C10	Orofaringe

Fonte: WHO, 2011.

- *Estadiamento Clínico*

O estadiamento foi realizado utilizando o sistema TNM de classificação recomendado pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (GREENE, 2002), onde T refere-se ao tamanho do tumor (em cm), N indica o acometimento de linfonodos regionais e M indica a presença ou não de metástases à distância. Após a classificação de acordo com o TNM, foi realizada a junção desse estadiamento em estágio inicial (I e II) e estágio avançado da doença (III e IV).

- *Comorbidades sistêmicas*

Foram consideradas neste grupo a presença ou ausência de hipertensão, diabetes, depressão, Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) e patologias hematológicas, hepáticas, pulmonares, gastrintestinais, renais ou cardíacas.

- *Comorbidades orais*

Foram incluídas nesta categoria a ausência ou presença de xerostomia, mucosite, limitação de abertura bucal, disfonia, disgeusia, disfagia e candidíase, cujas informações foram coletadas nos prontuários multiprofissionais.

- *Tratamento*

As modalidades terapêuticas foram categorizadas em radioterapia isolada, radioterapia e cirurgia conjugadas, radioterapia e quimioterapia combinadas e outros, onde foram agrupadas as seguintes possibilidades: cirurgia ou quimioterapia isoladas, combinação de cirurgia e quimioterapia ou a junção de cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram tabulados e analisados no software SPSS versão 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Inicialmente foram realizadas estatísticas descritivas para caracterização da amostra, identificando-se frequências absolutas e

relativas das variáveis. Para a análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier, sendo realizadas curvas de sobrevida para cada uma das variáveis categóricas. Para verificação da significância estatística entre as curvas, foram utilizados os testes de Log-rank, Breslow e Tarone–Ware.

Para identificar as variáveis que influenciaram na sobrevida, foi utilizada a técnica de regressão de Cox, por ser considerado um modelo apto a identificar fatores independentes de prognóstico dentro de um conjunto de variáveis estudadas simultaneamente. O nível de significância considerado foi de 5% e os intervalos com confiabilidade de 95%.

4 RESULTADOS

Os resultados obtidos nesta dissertação estão descritos sob forma de artigo científico, sendo este intitulado “Análise de sobrevida e fatores prognósticos em indivíduos diagnosticados com carcinoma de células escamosas em cavidade oral” a ser submetido ao periódico *Medicina Oral Patología Oral y Cirugia Bucal* (eISSN 1698-6946), qualis A2 na área de Odontologia.

4.1 ARTIGO - ANÁLISE DE SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM CAVIDADE ORAL

RESUMO

Introdução: O carcinoma de células escamosas da cavidade oral (CCEO) representa o tipo histológico mais prevalente entre as neoplasias de cabeça e pescoço, sendo associado a baixos índices de sobrevida. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de banco de dados com análise de sobrevida de indivíduos diagnosticados com CCEO oral em um Hospital do Nordeste do Brasil entre 1999 e 2013. A análise de sobrevida utilizou o método de Kaplan-Meier e verificou-se a influência dos fatores idade, sexo, estadiamento clínico, localização anatômica, tipo de tratamento e comorbidades no prognóstico dos pacientes. **Resultados:** De 525 indivíduos diagnosticados com CCEO no período avaliado, houve um maior percentual de homens, com média de idade de 66,7 anos (DP 12,1), sendo apenas 9,3% destes indivíduos considerados adultos jovens (abaixo de 50 anos). A localização anatômica predominante foi a língua (34,9%) e a maior parte dos indivíduos (67,9%) foi diagnosticada em estágios clínicos mais avançados da doença (estágios III e IV). Quanto às modalidades terapêuticas, a radioterapia isolada (36,6%) e combinada à cirurgia (32,5%) foram as mais prevalentes. As comorbidades sistêmicas estiveram presentes em 39,2% da amostra e as bucais em 32,7%. A sobrevida global em cinco anos foi considerada baixa e as variáveis estadiamento e tipo de tratamento foram fatores prognósticos que influenciaram na estimativa de sobrevida da amostra estudada. **Conclusões:** A estimativa de sobrevida associada ao CCEO é baixa em pacientes diagnosticados em estágios

clínicos avançados, e aqueles submetidos à radioterapia isolada possuem pior prognóstico.

Palavras-chave: carcinoma de células escamosas, sobrevida, prognóstico.

INTRODUÇÃO

Devido a sua alta incidência e elevadas taxas de mortalidade, o câncer oral é considerado um problema de saúde pública mundial (1). No Brasil, foram estimados 11.180 novos casos de câncer de cavidade oral em homens e 4.010 em mulheres para cada ano do triênio 2020-2022, representando o quinto tipo mais comum de neoplasia em homens (2). Na região Nordeste, tem sido observada uma tendência de aumento na mortalidade por câncer oral nas últimas décadas, com um aumento médio anual de 6,9% (3).

O Carcinoma de Células Escamosas Oral (CCEO) é o tipo histológico de maior prevalência entre as neoplasias de cabeça e pescoço, representando cerca de 95% dos casos de malignidade (4). Possui etiologia multifatorial, sendo frequentemente relatado em indivíduos do sexo masculino, entre a sexta e sétima décadas de vida, expostos aos hábitos de tabagismo e etilismo (5).

Apesar dos avanços alcançados em diagnóstico e tratamento, o prognóstico do CCEO tem se mostrado desfavorável, apresentando baixas taxas de sobrevida após o diagnóstico (6,7). Diversos parâmetros tem sido apontados como fatores prognósticos em indivíduos com CCEO, como idade, gênero, condições socioeconômicas e aspectos clínico-patológicos do tumor, como a localização anatômica, gradação histopatológica e tipo de tratamento empregado, sendo encontrados resultados divergentes quanto ao tempo de sobrevida e fatores preditivos de prognóstico (8-11).

Considerando a baixa taxa de sobrevida em pacientes com CCEO e a discrepância dos achados na literatura, este trabalho tem como objetivo estimar a sobrevida de pacientes com CCEO e verificar a influência de fatores clínico-morfológicos no tempo de sobrevida destes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), sob CAAE: 21852513.3.0000.5187.

Foi realizado um estudo de banco de dados com análise de sobrevida em um centro de referência em tratamento oncológico na cidade de Campina Grande, Paraíba, Brasil. Foram avaliados prontuários de pacientes com diagnóstico de CCEO confirmado através de exame anatomopatológico, entre os anos de 1999 e 2013.

A sobrevida global foi calculada a partir do diagnóstico até o óbito ou o último seguimento do paciente. As variáveis incluídas para verificar associação com a sobrevida foram idade, sexo, estadiamento clínico (classificação TNM), localização anatômica, comorbidades sistêmicas e orais, e tipo de tratamento. Referente à localização anatômica do tumor, os casos foram considerados de acordo com os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), sendo incluídos os códigos de C00-C10 (12). O estadiamento foi classificado de acordo com o sistema TNM, que classifica as lesões de acordo com o tamanho do tumor primário em cm (T), o acometimento de linfonodos regionais (N) e a presença de metástase à distância (M). As combinações desses fatores determinam o estadiamento clínico, indo de I a IV de acordo com a gravidade (13,14).

Para análise dos dados, foi inicialmente realizada análise descritiva para caracterização da amostra. As curvas de sobrevivência foram estimadas usando o método de Kaplan-Meier, sendo utilizados os testes de Log-rank, Breslow e Tarone-Ware para verificação de associação entre curvas, sendo considerado o nível de significância de 5%. Para identificação de variáveis independentes associadas à sobrevida, realizou-se o modelo de regressão multivariada de Cox.

Do modelo de regressão univariada foi obtido o risco (HR: *Harzard Ratio*) e do modelo de regressão multivariada foram obtidos os HR com respectivos intervalos de confiança, valores de p para cada variável e no caso de variáveis com mais de duas categorias os valores de p para cada categoria em relação à categoria base.

Todos os testes estatísticos foram realizados com uso do software *Statistic Package for Social Sciences* (SPSS), versão 23.0

RESULTADOS

A amostra foi composta de 525 indivíduos com CCEO. Houve um maior percentual de homens, com média de idade de 66,7 anos ($DP \pm 12,1$), sendo apenas 9,3% destes indivíduos considerados adultos jovens (abaixo de 50 anos). A localização anatômica predominante foi a língua (34,9%) e a maior parte dos indivíduos (67,9%) foi diagnosticada em estágios clínicos mais avançados da doença (III e IV). Quanto às modalidades terapêuticas, a radioterapia isolada (36,6%) e combinada à cirurgia (32,5%) foram as mais prevalentes. As comorbidades sistêmicas estiveram presentes em 39,2% da amostra e as bucais em 32,7% (tabela 1).

Dentre os pacientes avaliados, 174 (33,1%) foram a óbito. O tempo médio de sobrevida foi de 4,5 anos (IC 95% 3,93 a 5,08) e, de acordo com a tabela 2, é possível verificar que a probabilidade de sobrevivência estimada teve uma redução significativa no período de um ano, correspondendo a 99 óbitos dos 174 casos. A sobrevida global dos pacientes está representada na figura 1.

As variáveis sexo, idade, localização anatômica e comorbidades sistêmicas e orais não apresentaram associação estatisticamente significativa com a sobrevida de acordo com a análise de Kaplan-Meier (Tabela 3; figuras 1 e 2). Em contraste, para as variáveis estadiamento clínico, extensão tumoral (T), envolvimento linfonodal (N) e tipo de tratamento, foram encontradas diferenças significativas nas curvas de sobrevivência ($p < 0,05$), cujos resultados podem ser visualizados na figura 3.

Na tabela 3 pode ser observado que os indivíduos diagnosticados nos estágios mais avançados (III e IV) da doença apresentaram pior prognóstico, com uma média maior de sobrevida (6,4 anos) para aqueles indivíduos que não tiveram acometimento de linfonodos locorregionais (N0). Quanto ao tratamento, os indivíduos que foram submetidos à radioterapia isolada ou associada à quimioterapia apresentaram um tempo de sobrevida menor quando comparado às outras modalidades terapêuticas (2,95 e 3,81 anos, respectivamente).

As variáveis estadiamento clínico e tipo de tratamento obtiveram significância estatística ($p < 0,001$) na regressão multivariada de Cox em modelo ajustado para fatores de confundimento (tabagismo/etilismo), sendo consideradas fatores de prognóstico independentes (Tabela 4). Os valores de HR obtidos indicam uma probabilidade de sobrevida menor para aqueles indivíduos nos estágios clínicos III e

IV (HR 2,76) e em uso de radioterapia isolada (HR 2,20).

DISCUSSÃO

De maneira geral, observou-se semelhança entre as características da amostra de CCEO estudada e as encontradas por outros autores: sexo masculino predominante, indivíduos acima da 5ª década de vida, localização anatômica do tumor primário em língua e diagnóstico realizado em estágios mais tardios (13,15).

A estimativa de sobrevida do presente estudo não demonstrou associação com as variáveis idade e sexo, estando consonante com achados da literatura (9,16,17). Em contraste, menores índices de sobrevida em cinco anos foram observados em pacientes com idades mais avançadas, o que pode estar associado à presença de comorbidades e a um menor tempo de sobrevida geral relacionado ao processo de envelhecimento (18-21).

Quanto ao estadiamento clínico no momento do diagnóstico, o mais prevalente foi entre III/IV, compatível com outros estudos, que indicam que pacientes com CCEO são comumente diagnosticados tardiamente, o que influencia negativamente em seu prognóstico (4,13,22). Alguns aspectos tem sido associados a este diagnóstico tardio, como a ausência de sintomatologia inicial, o desconhecimento dos pacientes sobre a doença e o receio do diagnóstico, além de fatores relacionados ao sistema de saúde, como dificuldade de acesso aos serviços especializados ou falha de reconhecimento das lesões na atenção primária (23,24).

No presente estudo, a média do tempo de sobrevivência encontrada foi mais elevada entre os pacientes classificados em fases de estadiamento clínico iniciais do que em estágios avançados, similar ao encontrado na literatura (25), onde as discrepâncias encontradas entre o tempo médio de sobrevida em cinco anos de pacientes em estágios iniciais da doença comparada com a de estágios mais avançados foram ainda maiores, de 73% e 41% respectivamente (26).

O acometimento locorregional de linfonodos no CCEO é reportado na literatura como um dos fatores prognósticos mais relevantes, uma vez que estão frequentemente associados a recidiva local e maiores probabilidades de metástase à distância, ocasionando menores taxas de sobrevida (27,28). Similarmente, os indivíduos da amostra avaliada que não possuíam acometimento de linfonodos (N0) foram os que demonstraram melhor prognóstico.

Quanto à localização anatômica, não houve associação significativa com a sobrevida, semelhante ao observado em outros estudos (16,28). Entretanto, menores taxas de sobrevida tem sido relacionadas a neoplasias localizadas em base de língua e orofaringe, pois a presença de metástase locorregional é mais frequente nesses casos, em função da significativa vascularização linfática na região, conseqüentemente levando a um pior prognóstico (10).

Os resultados da análise de sobrevida também demonstraram uma diferença estatisticamente significativa quanto ao componente T da classificação TNM, que corresponde ao volume tumoral. Este resultado foi semelhante ao observado por Mucke et al. (29), que encontraram prognósticos mais desfavoráveis em pacientes com classificações de T mais altas em CCEO em língua, uma vez que estas geralmente necessitam de maiores ressecções cirúrgicas, implicando em maiores alterações funcionais.

A radioterapia como modalidade terapêutica isolada esteve associada a menores taxas de sobrevida neste estudo quando comparada à utilização de radioterapia adjuvante ao tratamento cirúrgico ou à quimioterapia. Estes achados são semelhantes aos de outros autores (30,31), onde foi observado que pacientes que foram tratados cirurgicamente, com ou sem o uso de terapias adjuvantes, tiveram um tempo de sobrevida bastante superior aos que não receberam intervenção cirúrgica. Estes resultados provavelmente estão relacionados ao diagnóstico tardio, que muitas vezes está associado à impossibilidade de ressecção cirúrgica, invasão linfonodal locorregional e a idades mais avançadas, que inviabilizam procedimentos cirúrgicos em função da condição sistêmica dos pacientes, que foram situações comumente encontradas neste estudo.

A presença de comorbidades também tem sido reportada como um fator importante na avaliação de sobrevida de pacientes com câncer de boca, uma vez que podem influenciar no atraso do tratamento antineoplásico ao demandarem tempo de investigação e acompanhamento de outras enfermidades (28,32). Além disso, dependendo do tipo e gravidade da comorbidade, podem ser contraindicadas modalidades terapêuticas como a ressecção cirúrgica da lesão, impactando negativamente no prognóstico (33,34). Foram encontradas por alguns autores menores estimativas de sobrevida em indivíduos que possuíam comorbidades associadas ao CCEO quando comparados a pacientes com o mesmo estágio da doença e tipo de tratamento (32). Diferenças entre as estimativas de sobrevida

referente à presença de comorbidades não foram encontradas neste estudo, e provavelmente estão relacionadas a uma menor gravidade das doenças observadas nessa amostra.

CONCLUSÕES

Foi encontrada uma baixa estimativa de sobrevida associada ao CCEO. O estadiamento clínico e o tratamento foram os principais fatores prognósticos que se associaram de forma independente à sobrevida por CCEO na população de estudo, sendo mais desfavorável o prognóstico dos indivíduos diagnosticados em estágios clínicos avançados e os que são submetidos à radioterapia isolada como tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Bosetti C, Carioli G, Santucci C, Bertuccio P, Gallus S, Garavello W, et al. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2020. In press
2. Brazil. Estimate 2020, Brazilian cancer incidence. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
3. Perea LME, Peres MA, Boing AF, Antunes JLF. Trend of oral and pharyngeal cancer mortality in Brazil in the period of 2002 to 2013. *Rev Saude Publica*. 2018;52(10):1-10
4. Taghavi N, Yazdi I. Prognostic factors of survival rate in oral squamous cell carcinoma: Clinical, histologic, genetic and molecular concepts. *Arch Iran Med*. 2015;18(5):314–9
5. De Paz D, Kao HK, Huang Y, Chang KP. Prognostic Stratification of Patients With Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(10):1-9
6. Bonfante GMS, Machado CJ, Souza PEA, Andrade EIG, Acurcio FA, Cherchiglia ML. Specific 5-year oral cancer survival and associated factors in cancer outpatients in the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2014;30(5):983–97
7. Sasahira T, Kirita T. Hallmarks of cancer-related newly prognostic factors of oral squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):1-21
8. Fridman E, Na'ara S, Agarwal J, Amit M, Bachar G, Villaret AB, et al. The role of adjuvant treatment in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. *Cancer*. 2018;124(14):2948–55
9. Malik A, Mishra A, Chopda P, Singhvi H, Nair S, Nair D, et al. Impact of age on elderly patients with oral cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276(1):223–31
10. Jehn P, Dittmann J, Zimmerer R, Stier R, Jehn M, Gellrich NC, et al. Survival rates according to tumour location in patients with surgically treated oral and oropharyngeal

- squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2019;39(5):2527–33
11. Lindenblatt RC, Martinez GL, Silva LE, Faria PS, Camisasca DR, Queiroz CLS. Oral squamous cell carcinoma grading systems - Analysis of the best survival predictor. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(1):34–9
 12. WHO. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. 2011
 13. Monteiro LS, do Amaral JB, Vizcaíno JR, Lopes CA, Torres FO. A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the north of Portugal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(2):120–6
 14. Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002
 15. Moro J da S, Maroneze MC, Ardenghi TM, Barin LM, Danesi CC. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. *Einstein (Sao Paulo).* 2018;16(2):1-5
 16. Asio J, Kamulegeya A, Banura C. Survival and associated factors among patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) in Mulago hospital, Kampala, Uganda. *Cancers Head Neck.* 2018;3(1):1–10
 17. Gamez ME, Kraus R, Hinni ML, Moore EJ, Ma DJ, Ko SJ, et al. Treatment outcomes of squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults. *Oral Oncol.* 2018;87:43–8
 18. Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:67–76
 19. Oliveira RL, Ribeiro-Silva A, Zucoloto S. Incidence and survival profile of patients with oral squamous cell carcinoma in a Brazilian population. *J. Bras. Patol. Med. Lab* 2006;42(5):385-392
 20. Szturz P, Vermorken JB. Management of recurrent and metastatic oral cavity cancer: Raising the bar a step higher. *Oral Oncol.* 2020;101:1-9
 21. Sommers LW, Steenbakkers RJHM, Bijl HP, Vemer-van den Hoek JGM, Roodenburg JLN, Oosting SF, et al. Survival Patterns in Elderly Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients Treated With Definitive Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(4):793–801
 22. Oliveira MLC, Wagner VP, Sant'ana Filho M, Carrard VC, Hugo FN, Martins MD. A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. *Braz Oral Res.* 2015;29(1):1–8
 23. Felippu AWD, Freire EC, de Arruda Silva R, Guimarães AV, Dedivitis RA. Impact of delay in the diagnosis and treatment of head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(2):140–3
 24. Coca-Pelaz A, Takes RP, Hutcheson K, Saba NF, Haigentz M, Bradford CR, et al. Head and Neck Cancer: A Review of the Impact of Treatment Delay on Outcome. *Adv Ther.*

2018;35(2):153–60

25. Dantas TS, De Barros Silva PG, Sousa EF, Da Cunha MDP, De Aguiar ASW, Costa FWG, et al. Influence of educational level, stage, and histological type on survival of oral cancer in a brazilian population: A retrospective study of 10 years observation. *Med (United States)*. 2016;95(3):1–10
26. Dissanayaka WL, Pitiyage G, Kumarasiri PVR, Liyanage RLPR, Dias KD, Tilakaratne WM. Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(4):518–25
27. Thavarool SB, Muttath G, Nayanar S, Duraisamy K, Bhat P, Shringarpure K, et al. Improved survival among oral cancer patients: findings from a retrospective study at a tertiary care cancer centre in rural Kerala, India. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):15
28. Montoro JRMC, Hicz HA, Souza L, Livingstone D, Melo DH, Tiveron RC, et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. 2008;74(6):861–6
29. Mücke T, Mitchell DA, Ritschl LM, Tannapfel A, Wolff KD, Kesting MR, et al. Influence of tumor volume on survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(6):1007–11
30. Carolina A, Vasconcellos O, Campion L, Maria C, Ribeiro B, Luiz RR, et al. Low Survival Rates of Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Dent*. 2017;2017:1–8
31. Sargeran K, Murtomaa H, Safavi SMR, Vehkalahti MM, Teronen O. Survival after diagnosis of cancer of the oral cavity. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(3):187–91
32. Yang Y-H, Warnakulasuriya S. Effect of comorbidities on the management and prognosis in patients with oral cancer. *Transl Res Oral Oncol*. 2016;1:1-8
33. Troeltzsch M, Probst FA, Rominger A, Müller-Lisse U, Probst M, Obermeier K, et al. Comorbidity Assessment in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma: Can Imaging Techniques (Fludeoxyglucose Positron-Emission Tomographic Computed Tomography and Contrast-Enhanced Computed tomography) Provide Additional Information? *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(1):190–8
34. Baijal G, Gupta T, Hotwani C, Lasker SG, Budrukkar A, Murthy V, Agarwal J. Impact of comorbidity on therapeutic decisionmaking in head and neck cancer. *Head Neck*. 2012;34:1251–4

Tabela 1 - Caracterização da amostra.

(continua)		
Variáveis	n (%)	Média ± DP
Idade		66,7 ± 12,1
Até 50 anos	49 (9,3)	
50 anos ou mais	476 (90,7)	
Gênero		
Masculino	338 (64,4)	
Feminino	187 (35,6)	
Localização anatômica		
Língua	183 (34,9)	
Palato	87 (16,6)	
Assoalho	67 (12,8)	
Lábio	61 (11,6)	
Orofaringe	34 (6,5)	
Gengiva	33 (6,3)	
Região retromolar	25 (4,8)	
Mucosa jugal	16 (3,0)	
Tonsila	11 (2,1)	
Glândulas	8 (1,5)	
Tumor (T)		
T1	93 (21,5)	
T2	188 (43,5)	
T3	99 (22,9)	
T4	52 (12)	
Nodo (N)		
N0	168 (38,8)	
N1	196 (45,4)	
N2	50 (11,6)	
N3	18 (4,2)	
Metástase (M)		
MX	430 (99,5)	
M0	1 (0,2)	
M1	1 (0,2)	
Estadiamento clínico		
E1/E2	139(32,1)	
E3/E4	294(67,9)	
Tratamento		
Radioterapia	193(36,9)	
Radioterapia e cirurgia	170(32,5)	
Radioterapia e quimioterapia	77(14,7)	
Outros	83(15,9)	

Tabela 1: Caracterização da amostra.

(conclusão)	
Morbidades sistêmicas	
Presente	192(39,2)
Ausente	298(60,8)
Morbidades orais	
Presente	144(32,7)
Ausente	297(67,3)
Tabagismo/etilismo	
Presente	400 (76,2)
Ausente	112 (21,3)

Fonte: A autora, 2020.

Tabela 2 - Sobrevida acumulada no grupo total ao longo do tempo (Kaplan-Meier).

Tempo	Nº óbitos acumulados	Nº casos restantes	Probabilidade estimada de sobrevivência
1 mês	9	165	0,948
3 meses	21	153	0,879
6 meses	52	122	0,701
9 meses	81	93	0,534
1 ano	99	75	0,431
1,5 anos	126	48	0,276
2 anos	143	31	0,178
3 anos	158	16	0,092

Fonte: A autora, 2020.

Tabela 3 - Estimativas de sobrevivência (anos) segundo as variáveis de interesse.

(continua)

Variável	n	Média	IC 95%	Mediana	IC 95%	Valor p
Grupo total	525	4,50	3,93 a 5,08	2,58	1,88 a 3,28	
Sexo						
Masculino	338	4,66	3,95 a 5,38	3,00	2,17 a 3,83	p ⁽¹⁾ = 0,557
Feminino	187	4,14	3,26 a 5,01	2,08	1,38 a 2,79	p ⁽²⁾ = 0,907 p ⁽³⁾ = 0,788
Idade (anos)						
Até 50	49	2,60	1,81 a 3,4	1,83	1,05 a 2,62	p ⁽¹⁾ = 0,201
51 ou mais	476	4,62	4,01 a 5,23	3,00	2,24 a 3,76	p ⁽²⁾ = 0,367 p ⁽³⁾ = 0,277
Tumor ⁽⁴⁾						
T1	93	5,62	4,51 a 6,74	**	**	p ⁽¹⁾ = 0,010*
T2	188	4,56	3,56 a 5,55	3,25	2,18 a 4,32	p ⁽²⁾ = 0,011*
T3	99	3,36	2,3 a 4,42	1,83	1,11 a 2,56	p ⁽³⁾ = 0,008*
T4	52	3,48	1,95 a 5,01	1,42	0,52 a 2,31	
Nodo ⁽⁴⁾						
N0	188	6,40	5,42 a 7,39	**	**	p ⁽¹⁾ < 0,001*
N1	196	3,27	2,56 a 3,98	2,00	1,48 a 2,52	p ⁽²⁾ < 0,001*
N2	50	3,71	2,62 a 4,79	4,08	1,93 a 6,24	p ⁽³⁾ = 0,001*
N3	18	1,84	1,00 a 2,69	1,42	0,22 a 2,62	
Fase de estadiamento clínico ⁽⁴⁾						
E1/E2	139	6,87	5,83 a 7,91	**	**	p ⁽¹⁾ < 0,001*
E3/E4	294	3,40	2,79 a 4	2,08	1,49 a 2,68	p ⁽²⁾ < 0,001* p ⁽³⁾ = 0,001*

Tabela 3 - Estimativas de sobrevivência (anos) segundo as variáveis de interesse.

						(conclusão)
Morbidades gerais ⁽⁵⁾						
Presente	192	4,28	3,40 a 5,16	2,75	1,84 a 3,66	p ⁽¹⁾ = 0,811
Ausente	208	4,72	3,94 a 5,50	3,00	2,07 a 3,93	p ⁽²⁾ = 0,440
						p ⁽³⁾ = 0,554
Morbidades orais ⁽⁶⁾						
Presente	144	4,26	3,33 a 5,18	3,25	2,19 a 4,31	p ⁽¹⁾ = 0,759
Ausente	297	4,75	3,99 a 5,51	3,08	1,92 a 4,24	p ⁽²⁾ = 0,558
						p ⁽³⁾ = 0,627
Tratamento ⁽⁷⁾						
Radioterapia	193	2,95	2,26 a 3,64	1,25	1,01 a 1,49	p ⁽¹⁾ < 0,001*
Radioterapia e cirurgia	170	5,07	4,09 a 6,06	3,25	2,12 a 4,38	p ⁽²⁾ < 0,001*
Radioterapia e quimioterapia	77	3,81	2,96 a 4,67	3,50	2,31 a 4,69	p ⁽³⁾ = 0,001*
Outros tipos	83	5,24	4,14 a 6,33	8,00	0,22 a 15,78	

Fonte: A autora, 2020.

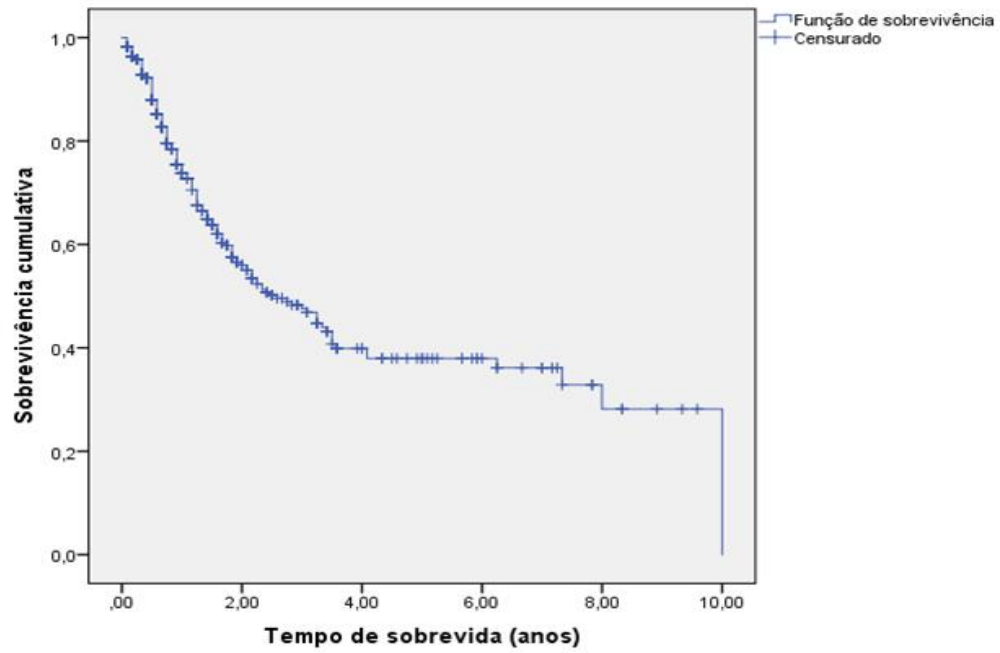
Tabela 4 - Regressão múltipla de Cox para CCEO ajustada pelos hábitos de tabagismo/álcool.

Variável	HR	HR ajustado	IC ajustado para 95%	Valor de p
Estádio clínico				
I/II	1,00	1,00	1,00	< 0,001*
III/IV	2,64	2,76	1,76 a 4,33	
Tratamento				< 0,001*
Radioterapia	2,23	2,20	1,23 a 3,93	0,008*
Radioterapia e cirurgia	1,11	1,37	0,74 a 2,54	0,319
Radioterapia e quimioterapia	1,04	0,74	0,37 a 1,48	0,389
Outros tratamentos	1,00	1,00		

HR: Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de confiança.

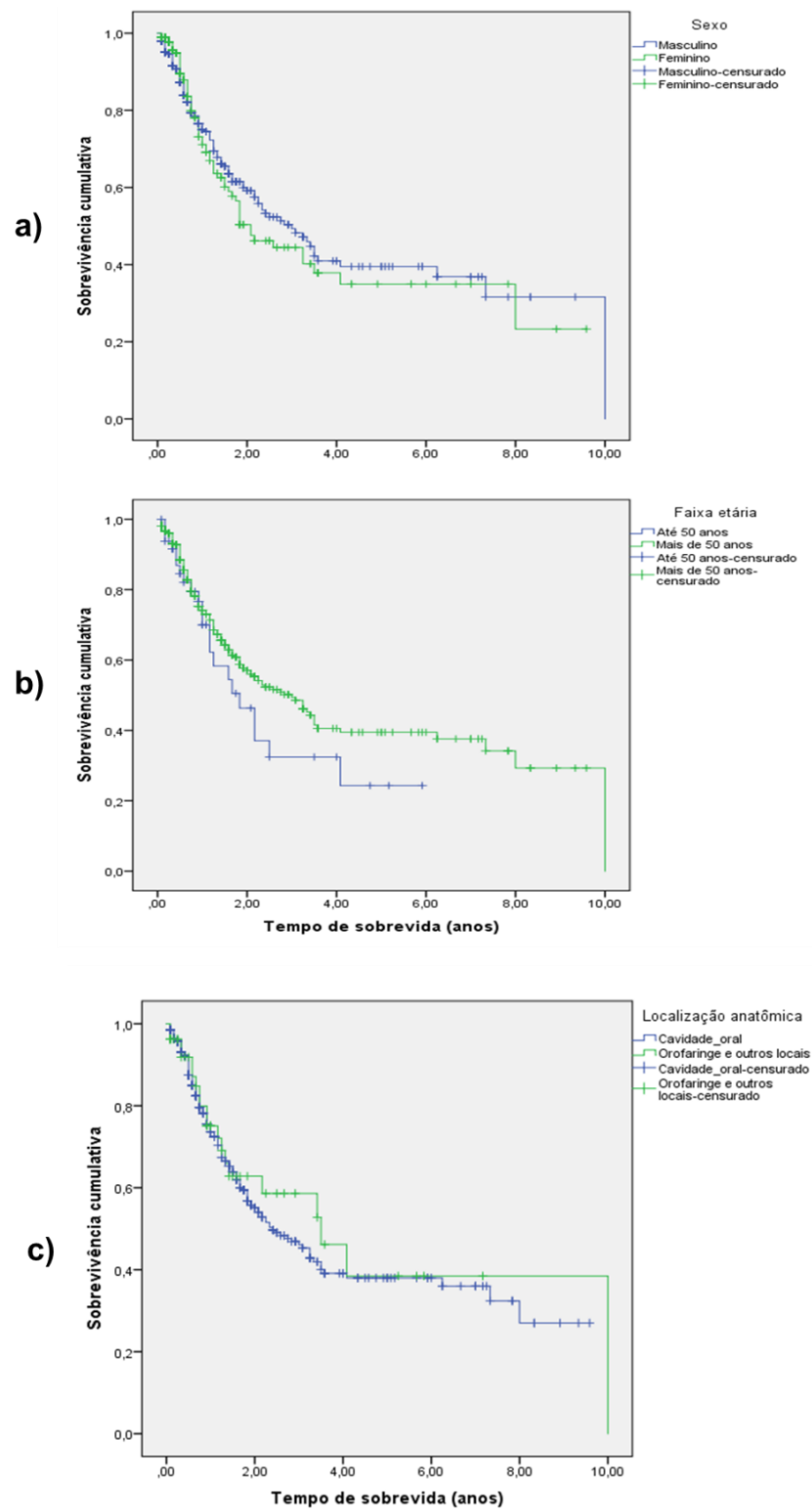
Fonte: A autora, 2020.

Figura 1 - Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida (anos) no grupo total.



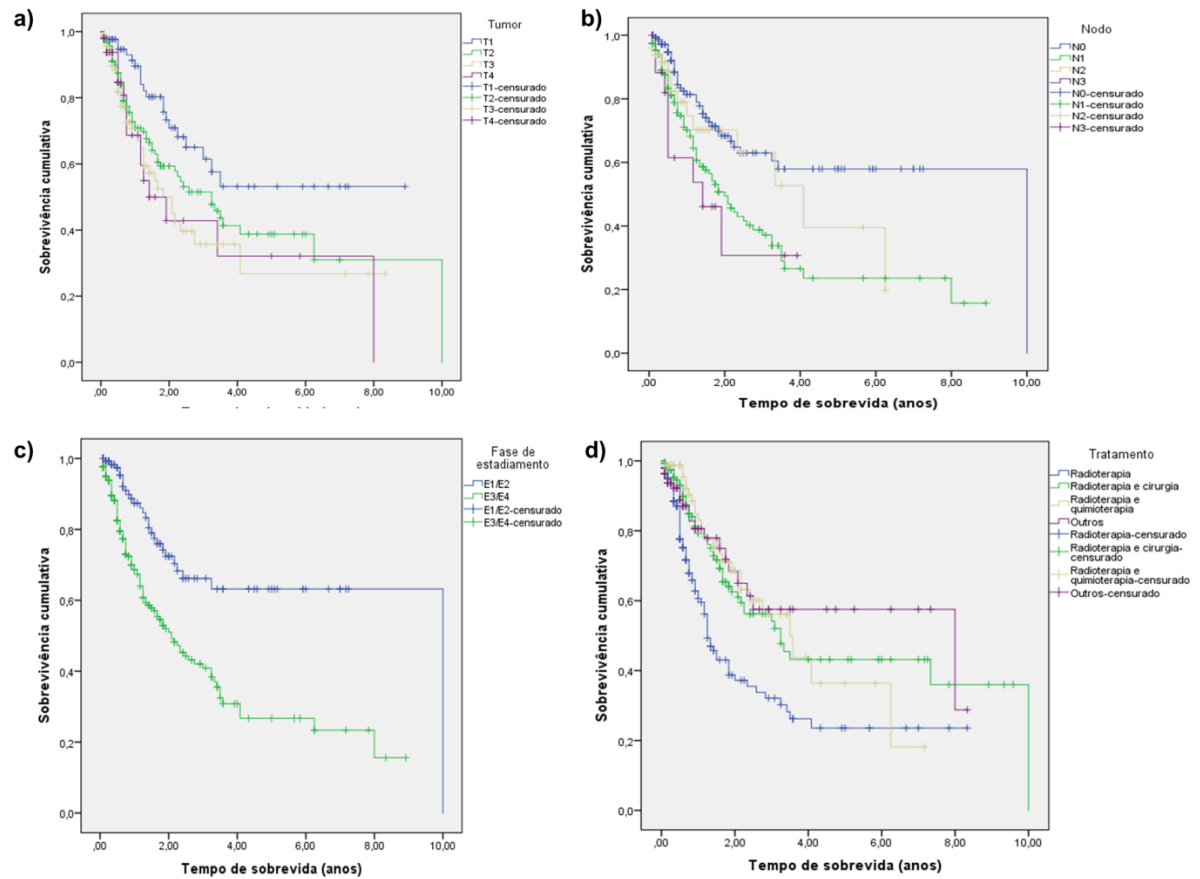
Fonte: A autora, 2020.

Figura 2 - Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida referente às variáveis sexo (a), idade (b) e localização anatômica (c).



Fonte: A autora, 2020.

Figura 3 - Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida segundo a extensão do tumor [T] (a), acometimento linfonodal [N] (b), estadiamento clínico (c) e tipo de tratamento (d).



Fonte: A autora, 2020.

5 CONCLUSÕES

Através dos resultados obtidos, foi possível identificar que:

- Os pacientes com CCEO apresentam baixa taxa de sobrevida global.
- Sexo, idade, localização anatômica e comorbidades sistêmicas e orais não influenciaram o prognóstico de indivíduos com CCEO.
- O estadiamento e tipo de tratamento foram considerados fatores de prognóstico independentes, sendo mais desfavorável o prognóstico de indivíduos diagnosticados em estágios clínicos avançados e que sejam submetidos à radioterapia isolada como opção terapêutica.

REFERÊNCIAS

- BEZERRA, K. F. O. *et al.* Occupation and Oral Cavity and Pharyngeal Squamous Cell Carcinoma: a Case-Control Study. **ROBRAC**, v. 26, n. 79, p. 9–15, 2017.
- BONFANTE, G. M. S. *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 Saude Publica**, v. 30, n. 5, p. 983–97, 2014.
- BOSETTI, C. *et al.* Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2020. No prelo. DOI 10.1111/ijc.32871.
- BOTELHO, F.; SILVA, C.; CRUZ, F. Epidemiologia explicada – análise de sobrevivência. **Acta Urológica**, v. 26, n. 4, p. 33–8, 2009.
- BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. R. Técnicas de análise de sobrevida. **Cad Saude Publica**, v. 18, n. 3, p. 579–94, 2002.
- DECONDE, A. *et al.* Squamous cell carcinoma of buccal mucosa: A 40-year review. **Am J Otolaryngol**, v. 33, n. 6, p. 673–7, 2012.
- CARVALHO, S. H. G.; SOARES, M. S. M; FIGUEIREDO, R. L. Q. Levantamento epidemiológico dos casos de câncer de boca em um Hospital de Referência em Campina Grande, Paraíba, Brasil. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, v. 12, n. 1, p. 47-51, 2012.
- DISSANAYAKA, W. L. *et al.* Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 113, n. 4, p. 518–25, 2012.
- FARQUHAR, D. R. *et al.* Oral tongue carcinoma among young patients: An analysis of risk factors and survival. **Oral Oncol**, v. 84, p. 7–11, 2018.
- FELIPPU, A. W. D. *et al.* Impact of delay in the diagnosis and treatment of head and neck cancer. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 82, n. 2, p. 140–3, 2016.
- GAMEZ, M. E. *et al.* Treatment outcomes of squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults. **Oral Oncol**, v. 87, p. 43–8, 2018.
- GREENE, F. L. **AJCC Cancer Staging Manual**. 6th ed. New York: Springer, 2002.
- HONORATO, J. *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.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2010. Incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2020. Incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

JEHN, P. *et al.* Survival rates according to tumour location in patients with surgically treated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Anticancer Res**, v. 39, n. 5, p. 2527–33, 2019.

KARNOV, K. K. S. *et al.* Increasing incidence and survival in oral cancer: a nationwide Danish study from 1980 to 2014. **Acta Oncol (Madr)**, v. 56, n. 9, p. 1204–9, 2017.

LE CAMPIOM, A. C. O. V. *et al.* Low Survival Rates of Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. **Int J Dent**, v. 2017, p. 1–8, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5815493>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ijd/2017/5815493/>. Acesso em: 20 jan. 2020.

LIFSICS, A. *et al.* Smoking and alcohol abuse – predictive factors in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A retrospective study. **SHS Web Conf**, v. 68, p. 1-7, 2019.

MASSANO, J. *et al.* Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 102, p. 67–76, 2006.

MIRANDA-FILHO, A.; BRAY, F. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. **Oral Oncol**, v. 102, p. 1-8, 2020.

MORO, J. S. *et al.* Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 16, n. 2, p. 1-5, 2018.

MUPPARAPU, M.; SHANTI, R. M. Evaluation and Staging of Oral Cancer. **Dent Clin North Am**, v. 62, n. 1, p. 47–58, 2018.

NG, J. H. *et al.* Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. **Head Neck**, v. 39, n. 2, p. 297–304, 2017.

NOBLE, A. R. *et al.* Risk factors associated with disease recurrence in patients with stage III/IV squamous cell carcinoma of the oral cavity treated with surgery and postoperative radiotherapy. **Anticancer Res**, v. 36, n. 2, p. 785–92, 2016.

OLIVEIRA, M. L. C. *et al.* A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. **Braz oral res**, v. 29, n. 1, p. 1-8, 2015.

PATEL, S. C. *et al.* Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 11, p. 1488–94, 2011.

PEIXOTO, T. S. *et al.* Analysis of survival rates and prognostic factors among

patients with oral squamous cell carcinoma. **J Public Health**, v. 25, 2017. DOI: 10.1007/s10389-017-0794-3. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/315954337_Analysis_of_survival_rates_and_prognostic_factors_among_patients_with_oral_squamous_cell_carcinoma. Acesso em: 17 de dez 2019.

RIBEIRO, I. L. A. *et al.* Predictors for oral cancer in Brazil. **Rev Odontol da UNESP**, v. 46, n. 6, p. 325–9, 2017.

SASAHIRA, T.; KIRITA, T. Hallmarks of cancer-related newly prognostic factors of oral squamous cell carcinoma. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 8, p. 1-21, 2018.

SCHEIDT, J.; YURGEL, L. Characteristics of oral squamous cell carcinoma in users or non users of tobacco and alcohol. **Rev odonto**, v. 27, n. 1, p. 69–73, 2012.

SCHÖBER, P.; VETTER, T. R. Survival Analysis and Interpretation of Time-to-Event Data: The Tortoise and the Hare. **Anesth Analg**, v. 127, n. 3, p. 792–798, 2018.

TAGHAVI, N.; YAZDI, I. Prognostic factors of survival rate in oral squamous cell carcinoma: Clinical, histologic, genetic and molecular concepts. **Arch Iran Med**, v. 18, n. 5, p. 314–9, 2015.

WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncol**, v. 45, n. 4, p. 309–16, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International statistical classification of diseases and related health problems - 10th revision**. Geneva: World Health Organization, 2011.

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

Identificação: Número do prontuário: _____

Município de origem _____

Data de Nascimento: __/__/____ Idade: _____ Sexo() Cor: _____ Naturalidade: _____

Pesquisador: _____ Data: __/__/____

Informações Gerais:

1- Índices sócio-econômicos:

Procedência: _____

Escolaridade: _____

Profissão: _____

Renda Familiar: _____

Acesso aos serviços públicos essenciais (básicos):

- Água: () Sim () Não
- Luz: () Sim () Não
- Esgoto: () Sim () Não
- Coleta de lixo: () Sim () Não

2- Morbidades:

2.1 - Morbidades gerais:

- | | |
|---------------------------------|------------------------|
| () Hipertensão | () Doença Renal |
| () Doenças sanguíneas | () Doença pulmonar |
| () Doença cardíaca | () Diabetes |
| () Doença Hepática | () Doença no Estômago |
| () Depressão | () DSTs |
| () Outra doença (Qual ? _____) | () NDN |

2.1- Morbidades bucais:

- | | | |
|-----------------------------------|---------------|---------------|
| () Xerostomia | () Disfonia | () Disfagia |
| () Mucosite | () Disgeusia | () Candidose |
| () Limitação de abertura da boca | | |

3- Hábitos nocivos

- | | | |
|---------------------------|-----------------|---------|
| () Fumo + Bebida | () Fumo | () Não |
| () Fumo + Bebida + Droga | () Bebida | |
| () Fumo + Droga | () Droga | |
| () Droga + Bebida | () Outro _____ | |

Tipo de fumo: _____

4. Queixa principal: _____

5. Classificação histológica do tumor: _____ (anexar cópia do AP)

6. Localização anatômica: _____

CÓDIGO INTERNACIONAL DE DOENÇAS	LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA
C00-0	Lábio externo superior
C00-1	Lábio externo inferior
C00-2	Lábio externo não especificado
C00-3	Mucosa labial superior
C00-4	Mucosa labial inferior
C00-5	Mucosa labial não especificada
C00-6	Comissura labial
C01	Língua
C03	Gengiva
C04	Assoalho da boca
C05	Palato
C06-0	Mucosa jugal
C06-1	Vestíbulo da boca
C06-2	Região retromolar
C07	Glândula parótida
C08-0	Glândula submandibular
C08-1	Glândula sublingual
C09	Tonsila
C10	Orofaringe

7. Classificação TNM: T__N__M__ **Estadiamento Clínico:** _____

8. Cadeia ganglionar envolvida: _____

9. História de lesões cancerizáveis associadas: _____

10. Tratamento proposto: Em caso de combinação marcá-las.

- () Cirurgia () Imunoterapia
 () Radioterapia nº. de sessões _____
 () Quimioterapia nº de sessões _____

10.1 Início do tratamento: _____

10.2 Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento: _____

11. Proservação do Paciente

- () Óbito Tempo de sobrevida _____
 () Paciente vivo em preservação de _____ anos/ meses
 () Paciente não retornou para preservação
 () Abandono do tratamento

12. Estado atual da lesão:

- () Cura clínica () Em tratamento
 () Recidiva () Em tratamento paliativo

Fonte: Adaptado de Carvalho; Soares; Figueiredo (2012).

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP/UEPB)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAIBA
COMITE DE ETICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS – CEP/UEPB
COMISSAO NACIONAL DE ETICA EM PESQUISA.
PLATAFORMA BRASIL

PARECER DO RELATOR: (09)

Numero do CAAE: 21852513.3.0000.5187

Data da relatoria: 01/11/2013

Pesquisador Responsável - PLATAFORMA BRASIL: Sérgio Henrique Gonçalves de Carvalho.

Apresentação do Projeto: O projeto é intitulado “PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER BUCAL EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE CAMPINA GRANDE -PARAÍBA: estudo sobre mortalidade, morbidades, adesão ao tratamento e sobrevida”. O Estudo é para fins de desenvolvimento de pesquisa PIBIC no curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba. O presente trabalho tem como objetivo traçar o perfil epidemiológico do câncer bucal em um serviço de referência na cidade de Campina Grande- Paraíba, relacionando com mortalidade, morbidades, adesão ao tratamento e sobrevida, por meio da avaliação dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de câncer bucal. O estudo epidemiológico, do tipo descritivo longitudinal, quantitativo, retrospectivo, será desenvolvido no arquivo de prontuários do Centro de Cancerologia Ulisses Pinto da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) na cidade de Campina Grande-PB, por meio de coleta de informações sobre o perfil clínico-oncológico dos pacientes atendidos entre 2009 e 2012, com posterior registro em ficha de coleta previamente elaborada para este fim. Este serviço oferece uma abrangência regional em relação a prestação de serviços oncológicos que incluem o interior da Paraíba, bem como de estados vizinhos Pernambuco, Grande do Norte e Ceará. Para estatística será realizada análise descritiva e aplicados o teste Qui-quadrado e o teste de correlação de Pearson, considerando estatisticamente significativo os valores de $p \leq 0,05$.

Objetivo da Pesquisa: Determinar o índice de mortalidade, morbidades, adesão ao tratamento e sobrevida de pacientes portadores de câncer de bucal, atendidos Centro de Cancerologia Ulisses Pinto no Hospital da FAP - Campina Grande-Paraíba, durante o período compreendido entre 2009 e 2012.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: O estudo oferece riscos mesmo que mínimos, onde se enquadram nestes, a identificação do paciente e de seu estado de saúde, porém o compromisso deste estudo é manter o sigilo dos pacientes durante a análise dos prontuários. **Benefícios:** Esta pesquisa possibilitará estabelecer um perfil epidemiológico do câncer bucal no centro de referência estudado instituindo-se como uma valiosa ferramenta para a criação e estabelecimento de ações de prevenção e diagnóstico precoce de câncer bucal, estabelecidas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) como primordiais para conter a alta incidência desta condição. Estudos sobre mortalidade e morbidade são importantes para avaliar o risco de morte e repercussão das alterações sistêmicas e locais, onde a gravidade destas está intimamente ligada a sobrevida e prognóstico do paciente oncológico. Tais informações são importantes para a análise de situação e vigilância na saúde pública com o objetivo de implantar e evoluir programas de saúde pública específicos (OPS, 2004).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A presente proposta de estudo e de

suma importância quanto papel e atribuições das Instituições de Ensino Superior (IES), mormente Pesquisa, estando dentro do perfil das pesquisas de construção do ensino-aprendizagem significativa, perfilando a formação profissional baseada na tríade conhecimento-habilidade /competência, preconizada pelo MEC. Portanto, tem retorno social, caráter de pesquisa científica e, contribuição na formação de profissionais do ensino superior em Odontologia, dentre outras áreas afins do saber científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Toda a documentação necessária esta anexada.

Recomendações: Sem recomendações. O projeto atende as exigências da Resolução 466/12 do CNS/MS.

Pendências: Pelo exposto, sou pela APROVACAO do Projeto de Pesquisa para fins de desenvolvimento da pesquisa Pibic/CNPq/UEPB/2013-2014. Salvo melhor juízo.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAIBA/
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA/
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Profª Dra. Doralúcia Pedrosa de Araújo
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B - NORMAS DA REVISTA PARA SUBMISSÃO

Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal (eISSN 1698-6946)

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS - *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* - eISSN: 1698-6946

Indexed and abstracted in: Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, PubMed, Scopus, Embase and Emtree, Índice Médico Español, IBECs, Dialnet, Latindex

This is an open access journal without any cost for the authors. Free full-text at PMC (US National Library of Medicine, National Institute of Health, NIH/NLM, USA)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1898/>

JOURNAL SECTIONS

1. Oral Medicine and Pathology

Clinicopathological as well as medical or surgical management aspects of diseases affecting oral mucosa, salivary glands, maxillary bones, as well as orofacial neurological disorders, and systemic conditions with an impact on the oral cavity.

2. Oral Surgery

Surgical management aspects of diseases affecting oral mucosa, salivary glands, maxillary bones, teeth, implants, oral surgical procedures. Surgical management of diseases affecting head and neck areas.

3. Medically compromised patients in Dentistry

Articles discussing medical problems in Odontology will also be included, with a special focus on the clinico-odontological management of medically compromised patients, and considerations regarding high-risk or disabled patients.

4. Implantology

5. Periodontology

Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal no longer ADMITS:

1. CASE REPORTS.

2. ARTICLES focus on Prosthesis, Community and Preventive Dentistry, Clinical and Experimental Dentistry, Restorative Dentistry, Odontopediatrics, Orthodontics and Endodontics.

In the above cases, we recommend to submit the paper to:

Journal of Clinical and Experimental Dentistry (ISSN 1989-5488)

Indexed in SCOPUS and accepted in PubMed Central® (PMC) since 2012
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> This is an Open Access (free access online) <http://www.medicinaoral.com/odo/indice.htm>

ARTICLE SUBMISSION

Articles may only be submitted through our web site and in ENGLISH.

Log on our web site and we will send you an USER NAME and PASSWORD to submit the article.

<http://www.medoral.es>

For submitting NEW OR MODIFIED MANUSCRIPTS the description of the process is:

1. Log in to <http://www.medoral.es>
2. Click on "Submit a manuscript" for submitting a NEW articles. Click on "Submissions needing revision" for submitting a MODIFIED article.
3. Delete ALL previously uploaded documents, including all the figures in the case of submitting a MODIFIED article.
4. Upload a word document entitled: "Letter to the Editor".
5. If this is a modification of a previously submitted article, this letter should include the answers to ALL the reviewer's comments.
6. Include a separate word document entitled: "Manuscript".

The manuscript must include the following items:

- Title of the article
- Authors (First and last name)
- Contact address for the corresponding author
- Running title
- Key words
- Abstract

- Text of the article
- References
- Insert ALL TABLES in the main manuscript. Each table in one page
- Figure legends

Please note that tables must have portrait orientation; we do not accept tables with landscape orientation.

If you are resubmitting a modified document in response to the reviewers' comments, all changes MUST be highlighted in RED.

6. Upload figures, one at a time. Do not include figures in the manuscript document. Figures must be at least **900 X 600 pixels** in size and in **JPEG (.jpg)** format; file size must be less than **5 MB**. Please transform your figures to JPEG format **without compression**. All figures that do not correspond to these requirements will be rejected.

All accepted articles of this ONLINE VERSION will be published in ENGLISH and included in the SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (since 2008), JOURNAL CITATION REPORTS (since 2008), INDEX MEDICUS, MEDLINE, PUBMED, SCOPUS, EMCARE, EMBASE, INDICE MEDICO ESPAÑOL.

Articles will normally be included in one of the different journal sections. Authors should indicate the section in which they wish their article to be included, although the Editor may change this upon advice from reviewers. Articles received will always undergo revision by a committee of experts (*peer review process*). Only original articles will be accepted, authors being responsible for the meeting of this regulation. Authors are also **RESPONSIBLE** for all opinions, results and conclusions contained in articles, which will not necessarily be shared by the journal's Editor and reviewers. All accepted articles become the property of Medicina Oral S.L., and their date of reception and acceptance will be reflected; thus, their subsequent publication in other media is not allowed without written permission by the Editor. Authors will transfer IN WRITING the copyright of their contributions to Medicina Oral S.L.

TYPES OF ARTICLES

1. Research articles: Analytical investigations such as cross-sectional surveys, case-control studies, cohort studies and controlled clinical trials will be recommended for publication. For clinical trials, authors must specify legal permissions obtained. Articles should not exceed 12 pages (including references) in DIN A-4 format, 30 lines per page. Not more than three figures and four tables should be included; up to 30 references.

2. Review articles: Articles of special interest and those entailing an update on any of the topics identified as subjects for this journal will be accepted. They should not exceed 14 pages (references included) in DIN A-4 format, with 30 lines per page. We recommend systematic reviews and meta-analysis. They should contain a maximum of three figures and four tables per article; up to 40 references.

ARTICLE STRUCTURE

Articles should include the following:

1. First page: *This should include the title of the article, as well as a running title, the authors' full name and academic post, and an address for correspondence, including telephone and fax numbers, and e-mail address.*
2. Following pages: *These in turn will include the following headings, according to the type of contribution (research articles, review articles):*

Research articles

— Abstract, containing 150-300 words ALWAYS structured as: Background, Material and Methods, Results, Conclusions. - Key words. - Introduction. - Material and Methods: specifying statistical procedures used. - Results. - Discussion. - References.

Review articles

— Abstract: containing 150-300 words ALWAYS structured as: Background, Material and Methods, Results, Conclusions. - Key words. - Introduction. - Material and methods: specifying how the search was made (date base selected, search strategy, screening and selection of the papers and statistical analysis). - Results and Discussion. - References.

REFERENCES

1. We do NOT accept book references.
2. We only admit references of articles INDEXED in PubMed-Medline.
3. The references should be numbered consecutively in order of appearance, being quoted in parentheses in the text. Unpublished observations and personal communications should not be included as references. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals format is required throughout.
http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
 Example: Authors numbering six or less should all be quoted; when more authors are present, first six names will be quoted, followed by et al.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

Ethical requirements regarding human and animal experimentation

[Ethical consideration regarding human and animal experimentation](#)

Authorship and contributorship
 Privacy and confidentiality
 Protection of human subjects and animals in research

[Medical Ethics Manual](#)

[Ethics in Research](#)

Conflict of interest requirements

A conflict of interest exists if authors or their institutions have financial or personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their actions. Financial relationships are easily identifiable, but conflicts can also occur because of personal relationships, academic competition, or intellectual passion.

AT THE END OF THE MANUSCRIPT all submissions to *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* must include:

1. Conflict of interest

Disclosure of all relationships that could be viewed as presenting a potential *conflict of interest*.

- At the end of the text, under a subheading "Conflicts of interest", all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of financial conflicts include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patents or patent applications, and travel grants, all within 3 years of beginning the work submitted. If there are no conflicts of interest, authors should state that.

- All authors are required to provide a signed statement of their conflicts of interest as part of the author statement form.

2. Ethics. Under a subheading of Ethics: The ethics committee approval with the reference number.

3. Source of Funding. Under a subheading of Source of Funding. In case of non funding disclose it.

4. Authors' contributions. Under a subheading of Authors' contributions.

Information

E-mail: medicina@medicinaoral.com

Indexed in:

- *Science Citation Index Expanded*
- *Journal Citation Reports*
- *Index Medicus, MEDLINE, PubMed*
- *Emcare, Embase, SCOPUS*
- *Índice Médico Español*

Free full-text at PMC (US National Library of Medicine, National Institute of Health, NIH/NLM, USA) since 1012
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1898/>