

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE INDIVÍDUOS SUBMETIDOS AO TRATAMENTO
DE CÂNCER DE LÁBIO EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL**

Ana Júlia Franceschi ¹

Sabrine S. Delunardo¹

Franciani Rodrigues da Rocha¹

Cristina Bichels Hebeda¹

Arieli Carini Michels

Laura Moretti Heidtmann¹

¹Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale Do Itajaí - UNIDAVI. Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed

Autor correspondente: Ana Júlia Franceschi, Rua Bulcão Viana, 250, Jardim América, Rio do Sul, (54) 999091693, ana.franceschi@unidavi.edu.br

RESUMO

Introdução/ Fundamento: O câncer de cabeça e pescoço é prevalente na população mundial, atingindo cerca de 800 mil indivíduos no mundo. Dentre essas neoplasias, a de lábio tem uma incidência significativa na população mundial, sendo o sexo masculino mais acometido, com idade média de diagnóstico após a quinta década de vida. A maioria dos casos reportados na literatura, atualmente, possui como diagnóstico histopatológico o carcinoma de células escamosas. **Objetivo:** determinar o perfil epidemiológico dos indivíduos submetidos ao tratamento de câncer de lábio em um Hospital da Região Sul do Brasil. **Métodos:** estudo do tipo transversal, observacional e retrospectivo acerca do tema câncer de lábio nos últimos cinco anos em uma população do sul do Brasil. **Resultados:** A maior parte da amostra foi composta por homens, de cor branca, com idade média de diagnóstico de 63,1 anos. Em relação à ocupação, grande parte exercia profissões expostas ao sol, como no caso da agricultura e da construção civil. Acerca dos hábitos de vida, a maioria deles era tabagista ou ex-tabagista, com média de tempo de tabagismo de 34 anos e quantidade tabágica média de 40 maços/ano. No que tange às características da doença, houve preponderância de ulceração como lesão fundamental e de diagnóstico histopatológico de carcinoma espinocelular na biópsia, sendo a ressecção cirúrgica o tratamento mais realizado, e o tempo média de sobrevida dos paciente de 9,5 meses. **Limitações do estudo:** por ser um estudo retrospectivo, os dados abordados necessitam de preenchimento adequado por parte dos profissionais, uma vez que limita a população do estudo, além disso são necessários mais estudos clínicos na área. **Conclusão:** o câncer de lábio na região analisada segue à tendência mundial quanto à sua classificação histopatológica como carcinoma de células escamosas. Para evitar atrasos no diagnóstico e tratamento, é necessário investir em educação continuada da equipe de saúde e campanhas instrutivas para a população.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma espinocelular, delineamento epidemiológico, lábio.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço é uma das neoplasias mais comuns entre a população mundial, sendo responsável por cerca de 800 mil novos casos e 450 mil mortes em todo o mundo. Esse carcinoma corresponde a um grupo vasto e heterogêneo de tumores que incluem neoplasias de cavidade oral e lábio, além de laringe, nasofaringe, orofaringe e hipofaringe (CHENG, G. et al, 2021). O câncer de lábio não melanoma é um tipo de neoplasia que afeta a cabeça e o pescoço, representando cerca de 20% de todos os carcinomas orais. (CABELLO B et al, 2015). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para cada ano entre 2020 e 2022, eram esperados 15.190 novos casos de neoplasia maligna de lábio e cavidade oral. Ainda, no ano de 2018, foram registrados 73 óbitos por câncer de lábio no Brasil. A taxa bruta de mortalidade de câncer de lábio e cavidade oral foi de 3,16 em todo o país e 3,72 na região sul.

O epitélio do lábio é semelhante ao da pele, sendo classificado como tecido epitelial estratificado pavimentoso queratinizado, as neoplasias que acometem este epitélio são: melanoma, carcinoma de células escamosas e de células basais. As neoplasias do tipo não melanoma possuem características semelhantes, como: suscetibilidade com a exposição solar, mutações no DNA e atipia celular. Nessa perspectiva, mais de 90% dos casos possuem diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas (CEC), além do mais, no que tange a localização anatômica, 90% dos tumores surgem no lábio inferior, 7% no lábio superior e 3% na comissura oral (HASHIM D. et al, 2019; KERAWALA, C. et al, 2016).

Os fatores que predisõem o carcinoma labial são: tabagismo e etilismo, infecção por Papiloma Vírus Humano (HPV), uso de hidroclorotiazida, fatores genéticos, imunossupressão, condição socioeconômica, neoplasia primária de cabeça e pescoço, exposição ocupacional e a superexposição à luz ultravioleta, uma vez que o tecido epitelial do lábio fica ambientalmente exposto (HASHIM D et al, 2019; CABELLO B et al, 2015). O tabagismo e o etilismo são indicados como principais fatores de predisposição ao desenvolvimento de carcinoma labial aumentando em até quarenta vezes a chance de desenvolvimento da doença, já o histórico de neoplasia primária de cabeça e pescoço aumenta de 2-7% o risco de desenvolver o carcinoma labial posteriormente.

Nessa acepção, pondera-se que há um rol de características que interferem no desenvolvimento da neoplasia de lábio, por isso é importante o reconhecimento dos aspectos

clínicos da lesão fundamental em tais indivíduos. As manifestações mais comuns são do tipo úlcera, crosta e erosão, assim como danos actínicos solares, leucoplasias, mudança de coloração, afinamento e perda da elasticidade da mucosa labial, entre outras. Diante disso, o diagnóstico é baseado na história clínica, exame físico e análise histopatológica, sendo fundamental que a doença seja detectada em etapas iniciais, uma vez que há aumento das chances de sobrevida, estimada em 75% a 80% para os estágios I e II, e 40% a 50% para os estágios III e IV (KERAWALA, C. et al, 2016).

A caracterização epidemiológica de determinada patologia é importante para personalizar a população e auxiliar no direcionamento de medidas de prevenção em saúde. Com relação ao carcinoma de lábio, a literatura aponta prevalência da patologia no sexo masculino, com razão de incidência variando de 2 a 4 casos em homens a cada 1 mulher. Ademais, a idade média de diagnóstico está entre 50 e 70 anos, uma vez que com o avançar da idade também ocorre maior tempo de exposição a fatores de risco tais como a exposição solar (HASHIM D et al, 2019).

Diante disso, a presente pesquisa buscou determinar o perfil epidemiológico dos indivíduos submetidos ao tratamento de câncer de lábio em um Hospital da Região Sul do Brasil. Buscando dessa forma contribuir com equipes de planejamento estratégico locais prevenindo, rastreando e agindo precocemente.

METODOLOGIA

O presente estudo caracterizou-se como observacional, transversal e retrospectivo. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI sob o parecer nº 5.434.862, conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). A amostra foi censitária e a população foi constituída por indivíduos submetidos ao tratamento oncológicos de câncer de lábio no centro de oncologia de um hospital de referência de Santa Catarina com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,802 – classificado como muito alto (IBGE, 2010).

Foram incluídos os indivíduos submetidos ao tratamento oncológico de câncer de lábio, em toda a região do Alto Vale do Itajaí, Santa Catarina, Brasil, desde janeiro de 2016 até outubro de 2022. A busca dos pacientes foi realizada no *software* do hospital utilizando-se da

Classificação Internacional das Doenças (CID-10): C00 - neoplasia maligna do lábio, C000 - neoplasia maligna do lábio superior externo, C001 - neoplasia maligna do lábio inferior externo, C002 - neoplasia maligna do lábio externo, não especificado, C003 - neoplasia maligna do lábio superior, face interna, C004 - neoplasia maligna do lábio inferior, face interna, C005 - neoplasia maligna do lábio, sem especificação, face interna, C009 - neoplasia maligna do lábio, não especificado.

Como critérios de exclusão foram considerados os indivíduos que não concluíram a evolução do caso no hospital, bem como pacientes em que não constava em prontuário médico o diagnóstico histopatológico ou aqueles em que a CID não condizia com diagnósticos oncológicos.

A população do presente estudo inicialmente foi composta por 15 pacientes e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão nossa amostra resultou em nove indivíduos.

A coleta de dados foi realizada utilizando-se os prontuários médicos do hospital, sendo as variáveis abordadas divididas em três grupos: (1) características sociodemográficas, para avaliar idade do diagnóstico, religião, sexo, cor ou raça, escolaridade, naturalidade, ocupação; (2) hábitos de vida, sendo investigado as medicações em uso, tabagismo, tempo de tabagismo e carga tabágica, etilismo, exposição aos raios ultravioleta; e (3) características da lesão, como identificação do primeiro sinal, tempo do sinal ao diagnóstico, tempo entre diagnóstico e tratamento, lesão fundamental, diagnóstico histopatológico, estadiamento, tratamentos realizados, desfecho e sobrevida.

Os dados desta pesquisa inicialmente foram organizados no *software* Microsoft Excel e posteriormente transferido ao programa IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versão 22.0) para análise estatística.

Para análise descritiva, as variáveis quantitativas foram expressas por média e desvio-padrão (\pm DP) e as variáveis qualitativas em número absoluto (n) e porcentagem (%).

RESULTADOS

Com relação às características sociodemográficas da amostra (tabela 1), a idade de diagnóstico foi em média $63,1 \pm 10,4$ anos. No que se refere ao gênero dos indivíduos, 88,9%

são do sexo masculino, todos (100%) são da raça branca e a maioria (66,7%) são da religião católica.

Em relação ao critério escolaridade, há prevalência de indivíduos que possuem o primeiro grau completo (55,6%), que, atualmente, é conhecido como ensino fundamental. Ao analisar a ocupação, a maioria dos pacientes realizavam atividades com algum grau de exposição solar, uma vez que 55,6% dos pacientes eram trabalhadores rurais (agricultores) e 22,2% trabalhavam na construção civil (pedreiros).

Tabela 1- Características sociodemográficas da amostra.

Variáveis	Média ± DP ou n (%)
	(n=9)
Idade de diagnóstico	63,1 ± 10,4
Sexo	
Feminino	1 (11,1)
Masculino	8 (88,9)
Cor	
Branca	9 (100)
Amarela	0
Preta	0
Religião	
Católica	6 (66,7)
Evangélica	2 (22,2)
Não consta	1 (11,1)
Escolaridade	
Primeiro grau incompleto	4 (44,4)
Primeiro grau completo	5 (55,6)
Ocupação	
Agricultor	5 (55,6)
Pedreiro	2 (22,2)
Zelador	1 (11,1)
Não consta	1 (11,1)

Legenda: Os dados estão expressos como média ± desvio padrão ou n (%). DP = desvio-padrão; n = tamanho da amostra.

No que tange os hábitos de vida da amostra pesquisada (tabela 2), a maioria dos indivíduos (55,6 %) eram tabagistas e 33,3% dos avaliados eram ex-tabagistas. A média de tempo de tabagismo foi de 34 ± 12,2 anos e a média da quantidade tabágica foi 40 maços/ano.

Com relação ao etilismo, 44,4 % dos pacientes faziam uso de bebidas alcoólicas e foram considerados etilistas, enquanto que 44,4 % não utilizavam tal substância. Outro hábito avaliado foi o uso de medicação anti-hipertensiva, dentre os dados coletados, 77,8% dos doentes não

faziam uso desses medicamentos, ao passo que 22,2% faziam tratamento para hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Tabela 2 - Hábitos de vida da amostra.

Variáveis	Média ± DP ou n (%)
	(n=9)
Tabagismo	
Sim	5 (55,6)
Não	0
Ex-tabagista	3 (33,3)
Não consta	1 (11,1)
Tempo de Tabagismo em anos	34 ± 12,1
Quantidade Tabágica (maços/ano)	40 ± 20
Etilismo	
Sim	4 (44,4)
Não	4 (44,4)
Não consta	1 (11,1)
Uso de anti-hipertensivo	
Sim	2 (22,2)
Não	7 (77,8)

Legenda: Os dados estão expressos como média ± desvio padrão ou n (%). DP = desvio-padrão; n = tamanho da amostra.

Acerca das características do câncer de lábio (tabela 3), a lesão fundamental foi caracterizada como ulceração na maioria dos sujeitos (44,4%), um apresentou lesão nodular (11,1%) e os demais (44,4%) não constava em prontuário tal variável. Em média, o tempo de identificação do sinal ou lesão e o diagnóstico foi de 7,6±4,0 meses. Em relação ao diagnóstico histopatológico, 88,9% dos participantes da pesquisa apresentaram carcinoma espinocelular na biópsia e apenas 11,1% deles apresentou carcinoma sarcomatóide. Já o grau de diferenciação dessa lesão estava ausente na maioria dos prontuários analisados (88,9%) e apenas 11,1% constava registrado como grau bem diferenciado.

Ao explorar os dados sobre o estadiamento da doença, percebeu-se que (66,7%) não possuía tal variável registrada em prontuário, e 33,3% dos indivíduos continham uma classificação de acordo com o TNM, sendo 11,1%T2NXM0, 11,1% T2N0MX e 11,1% T4N3M0.

No que diz respeito aos tratamentos realizados pelos pacientes, houve prevalência (77,8%)de ressecção cirúrgica, e 22,2 % necessitaram complementar o tratamento com quimioterapia ou radioterapia. Também, apenas 11,1% apresentaram resistência quanto à realização de tratamento, e, na maioria (88,9%), a informação não constava no prontuário de

coleta. Quando se observou o tempo entre o diagnóstico e o tratamento, em média, houve demora de $15 \pm 8,9$ meses, e o tempo de tratamento total da doença foi de $4,6 \pm 5,5$ meses.

No que concerne ao desfecho, 33,3% das informações não constava nos prontuários, 22,2% tiveram alta hospitalar e 22,2 % evoluíram para óbito, enquanto apenas 11,1% evadiu ao tratamento e 11,1% ainda permanecia em tratamento. O tempo médio de sobrevida dos doentes foi de $9,5 \pm 6,3$ meses.

Tabela 3- Características da doença

Variáveis	Média \pm DP ou n (%) (n=9)
Lesão Fundamental	
Úlceração	4 (44,4)
Nódulo	1 (11,1)
Ausente	4 (44,4)
Tempo do sinal ao diagnóstico em meses	$7,6 \pm 4,0$
Diagnóstico Histopatológico	
Carcinoma espinocelular	8 (88,9)
Carcinoma sarcomatóide	1 (11,1)
Grau de Diferenciação	
Bem diferenciado	1 (11,1)
Ausente	8 (88,9)
Estadiamento	
T2NXN0	1 (11,1)
T2N0MX	1 (11,1)
T4N3M0	1 (11,1)
Ausente	6 (66,7)
Tratamento	
Ressecção cirúrgica	7 (77,8)
Ressecção cirúrgica e radioterapia	1 (11,1)
Ressecção cirúrgica e quimioterapia e radioterapia	1 (11,1)
Resistência ao Tratamento	
Sim	1 (11,1)
Não consta	8 (88,9)
Tempo entre diagnóstico e tratamento em meses	$15,0 \pm 8,9$
Tempo de tratamento em meses	$4,6 \pm 5,5$
Desfecho	
Ainda em tratamento	1 (11,1)
Evasão ao tratamento	1 (11,1)
Alta hospitalar	2 (22,2)
Óbito	2 (22,2)
Não consta	3 (33,3)
Tempo de sobrevida em meses	$9,5 \pm 6,3$

Legenda: Os dados estão expressos como média \pm desvio padrão ou n. DP = desvio-padrão; n= tamanho da amostra.

DISCUSSÃO

O câncer de lábio é um dos tumores mais comuns que afetam a cabeça e o pescoço, por esse motivo assume relevância na prática clínica (KERAWALA, C. et al, 2016). A literatura tem mostrado alta prevalência dos cânceres de lábio em pessoas de raça caucasiana, o que corrobora com nossos dados onde 100% dos indivíduos com esse tipo de neoplasia são da raça branca. De acordo com Slama (2008), a neoplasia maligna de lábio é mais rara em pessoas de pele escura, pois a melanina exerce efeito protetor, e predominante em indivíduos de pele clara, expostos cronicamente à radiação solar, já que estão mais suscetíveis aos efeitos deletérios da exposição exagerada à luz solar. Por outro lado, o estudo de Serra (2022), mostra uma prevalência maior de câncer de lábio em pessoas pretas e pardas, mantendo relação com o local do estudo e a população da amostra. Vale ressaltar que nossa amostra corresponde à realidade local, uma vez que a região do Alto Vale do Itajaí é colonizada, principalmente, por alemães e italianos e há poucos dados na literatura sobre a prevalência desse tipo de câncer.

O número de indivíduos investigados nesse estudo foi baixo devido à perda de prontuários que não apresentavam o resultado da análise histopatológica, crucial para o diagnóstico. Ademais, alguns pacientes foram registrados com a CID que não condizia com diagnósticos oncológicos, o que também resultou em exclusão destes na pesquisa. Acresce-se, ainda, a subnotificação dos casos, já que os profissionais da saúde muitas vezes não preenchem a CID. Além disso, a amostra foi coletada no setor de oncologia a nível hospitalar, assim, os casos ambulatoriais com a hipótese de carcinoma de células escamosas com resolução da lesão em ambulatório, também não participaram da amostra.

O presente estudo mostrou que o carcinoma de lábio predomina em homens, com ensino fundamental completo e com idade média de diagnóstico em torno dos 60 anos. De acordo com Lauredo (2022), em seu estudo com 998 indivíduos, 73,3% dos indivíduos diagnosticados com neoplasia maligna de lábio são homens, representando uma relação homem/mulher de 2,8:1. Ainda, na literatura, há predomínio do desenvolvimento dessa patologia em indivíduos acima dos 50 anos de idade, uma vez que há maior tempo de exposição a fatores de risco ao longo da vida, corroborando com os achados desta pesquisa (HASHIM D. et al, 2019).

Observa-se que a maioria dos indivíduos exerce alguma ocupação relacionada à exposição solar crônica, como na agricultura e na construção civil, profissões estas com grande predominância na região do estudo. Esse aspecto tem relação com a fisiopatologia e os fatores de risco para esta doença, já que a radiação ultravioleta induz a mutações no DNA do epitélio escamoso do lábio, levando ao desenvolvimento de células cancerosas. Segundo Cabello

(2015), pessoas expostas ao sol constantemente têm maior risco de desenvolver a doença, como ocorre em trabalhos nos setores rurais ou ao ar livre, por isso, é um fator de risco significativo. Ademais, percebeu-se uma relação entre o sexo masculino ser o mais acometido e a profissão exercida. Isso pode ser explicado pelo fato de as mulheres possuírem mais cuidados em relação à exposição solar, fazendo uso de protetor labial, além do que as profissões mais acometidas são exercidas, geralmente, por indivíduos do sexo masculino.

Outro aspecto observado, em relação aos hábitos de vida, é que a maioria dos indivíduos é tabagista ou ex-tabagista, e boa parte é etilista. Esses achados corroboram a literatura, uma vez que a exposição concomitante ao tabaco e ao álcool aumenta em quarenta vezes o risco de desenvolver câncer de cabeça e pescoço (HASHIM D. et al, 2019). A exposição ao tabaco é um dos maiores contribuintes para o desenvolvimento de carcinoma de lábio, sendo que fumantes têm risco de 5 a 25 vezes maior de câncer de cabeça e pescoço do que não fumantes, mostrando que o uso de tabaco é genotóxico e um fator causal independente na carcinogênese (HASHIM D. et al, 2019).

Conforme Pedersen (2018), o uso do diurético hidroclorotiazida, conhecido por ser fotossensibilizante, promoveu um aumento de 7 vezes no câncer de lábio, relacionando um padrão dose-resposta. Em nosso estudo, não analisamos quais anti-hipertensivos foram utilizados pelos pacientes e, portanto, não foi possível estabelecer relação entre a hidroclorotiazida e o câncer de lábio.

Nossos achados corroboram os dados de Kerawala et al (2016) que mostraram que mais de 95% dos carcinomas apresentam-se como úlceras ou massas. Vale destacar que na maioria dos prontuários não estava descrito o tipo específico da lesão primária, caracterizando uma falha de registro.

Segundo Romagna (2022), o carcinoma de células escamosas é a sexta neoplasia maligna mais comum no mundo, além de representar 90% dos casos de câncer de lábio. Nesse sentido, na amostra analisada, mais de 80% dos casos foi caracterizado como carcinoma espinocelular com base na análise histopatológica por biópsia, estando em consonância com os dados apresentados na literatura. Isso pode ser explicado pela histologia constituinte do lábio, caracterizada por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado. Nesse estudo, os casos foram classificados conforme a localização e disseminação tumoral de acordo com a Classification of Malignant Tumours (TNM). Entretanto, a maioria dos tumores não estava categorizada, assim como o grau de diferenciação não estava indicado na maioria dos prontuários, indicando a fragilidade no preenchimento dos prontuários e uma necessidade de melhoria e implementação nessa categoria.

O tempo médio do aparecimento inicial da lesão ao diagnóstico de neoplasia maligna de lábio foi de 7,6 meses. A demora pode ocorrer pela sintomatologia limitada nos estágios iniciais ou pelo atraso na busca por atendimento médico (ROMAGNA et al, 2021). Essa situação se relaciona diretamente com o tratamento e com o prognóstico do paciente, visto que em estágios avançados, o tratamento é menos eficaz e a taxa de sobrevida diminui (HASHIM D. et al, 2019).

O tempo entre o diagnóstico e o tratamento foi em média de 15 meses. Esse é um período de tempo bastante longo diante de uma doença que pode evoluir para estágios mais complexos e necessitar de tratamentos adicionais ou evoluir para óbito. A ressecção cirúrgica foi o principal método utilizado a qual é a escolha diante dos casos em estágios iniciais conforme as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Estudos adicionais devem ser realizados para investigar as causas da demora para a resolução precoce da patologia.

De acordo com o INCA, a taxa bruta de mortalidade no Brasil, em 2018, foi de 3,16, e na região sul foi de 3,72. Nesta pesquisa não há evidências suficientes para firmar o desfecho dos pacientes, pois em 30% dos prontuários não constava a informação. A sobrevida em cinco anos se relaciona diretamente ao estágio em que o tumor se encontra no momento do diagnóstico. Assim, a sobrevida é estimada acima de 70% para tumores nos estágios I e II, e cerca de 50% nos estágios III e IV (KERAWALA C. et al, 2016). De acordo com Cabello (2015), a sobrevida média foi de 5,6 anos. Diferentemente, em nosso estudo mostramos uma sobrevida bastante diminuída de 9,5 meses. Provavelmente causada pelo atraso no diagnóstico, associado ao longo tempo entre o diagnóstico e tratamento, o que impacta diretamente na mortalidade dos indivíduos.

CONCLUSÃO

O câncer de lábio na região estudada corroborou com as tendências mundiais, mostrando maior prevalência em homens com mais de 60 anos, com fatores de risco associados, sendo a maioria com diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas.

Ressaltamos que é importante a realização de campanhas ao público para detecção de sinais da doença, objetivando diagnóstico e tratamento precoces. Ainda, é necessário a execução de projetos de educação continuada para profissionais da área da saúde, especialmente médicos, não só em relação às características clínicas do câncer de lábio, como também sobre a importância burocrática do preenchimento de prontuários. Mais estudos clínicos devem ser

realizados acerca desse tema, já que os dados epidemiológicos, em nosso país e região, são escassos.

AGRADECIMENTOS

Oferecemos nosso mais profundo agradecimento ao Hospital Regional Alto Vale que colaborou fornecendo os dados do objeto de estudo. Agradecemos também à professora Arieli Carini Michels que impulsionou essa pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSE

Certificamos que o trabalho apresentado não recebeu qualquer suporte financeiro da indústria farmacêutica ou outra fonte comercial e nem qualquer autor ou parente de primeiro grau possuímos interesse financeiro no assunto abordado no manuscrito.

REFERÊNCIAS

BEN SLAMA, L. Carcinomes des lèvres. **La Presse Médicale, Cancers cutanés**. v. 37, n. 10, p. 1490–1496, 1 out. 2008.

CABELLO B, Tania et al. Squamous cell carcinoma of the lip survival rate. **Rev. méd. Chile**, Santiago, v. 143, n. 7, p. 847-855, July 2015.

CHENG, G., DONG, H., Yang, C. *et al.* Uma revisão sobre os avanços e desafios da imunoterapia para câncer de cabeça e pescoço. **Cancer Cell Int** 21, 406 (2021).

DHANUTHAI, K. et al. Oral cancer: A multicenter study. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, p. 0–0, 2017.

HASHIM D, GENDEN E, POSNER M, HASHIBE M, BOFFETTA P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. **Ann Oncol**. 2019 May 1;30(5):744-756.

HOWARD, A.; AGRAWAL, N.; GOOI, Z. Lip and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. **Hematology/Oncology Clinics of North America, Head and Neck Cancer**. v. 35, n. 5, p. 895–911, 1 out. 2021.

KALOGIROU, EM. et al. Tumors of the labial mucosa: a retrospective study of 1045 biopsies. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, p. e36–e42, 2021.

KERAWALA, C. et al. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. **The Journal of Laryngology and Otology**, v. 130, n. Suppl 2, p. S83–S89, maio 2016.

LOUREDO, BV. et al. Epidemiology and survival outcomes of lip, oral cavity, and oropharyngeal squamous cell carcinoma in a southeast Brazilian population. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, p. e274–e284, 2022.

PEDERSEN, S. A. et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 4, p. 673- 681.e9, abr. 2018.

ROMAGNA, D. V. et al. Incidence and mortality rates of lip, oral cavity, and pharynx cancers in Brazil: time-trend and age-period-cohort analysis from the last 30 years, Global Burden of Disease Study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 55, n. suppl 1, p. e0286-2021, 2022.

SERRA, A. V. P. O CÂNCER DE BOCA NO ESTADO DA BAHIA: UMA SÉRIE HISTÓRICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. 2022.

TOPRANI, S. M.; KELKAR MANE, V. A short review on DNA damage and repair effects in lip cancer. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 14, n. 4, p. 267–274, dez. 2021.

WARNAKULASURIYA, S. et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. **Oral Diseases**, v. 27, n. 8, p. 1862–1880, nov. 2021.