



UNICAMP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**



MARCO AURELIO CARVALHO DE ANDRADE

Cirurgião-Dentista

**Busca Ativa de Lesões Malignas e Desordens Potencialmente Malignas da
Cavidade Bucal em Quatro Unidades de Saúde da Família (USF) na Cidade de
Piracicaba**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do Título de Mestre em Estomatopatologia na Área de Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes

PIRACICABA

- 2010 -

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Bibliotecária: Elis Regina Alves dos Santos – CRB-8ª. / 8099

An24b Andrade, Marco Aurélio Carvalho de.
Busca ativa de lesões malignas e desordens potencialmente malignas da cavidade bucal em quatro Unidades de Saúde da Família (USF) na Cidade de Piracicaba / Marco Aurélio Carvalho de Andrade. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2010.

Orientador: Márcio Ajudarte Lopes.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Boca - Câncer. 2. Tabagismo. 3. Programas de rastreamento. 4. Leucoplasia. I. Lopes, Márcio Ajudarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(eras/fop)

Título em Inglês: Screening for malignant lesions and potentially malignant disorders of oral cavity in four Family Health Units in Piracicaba city

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Mouth cancer. 2. Smoking. 3. Mass screening. 4. Leukoplakia

Área de Concentração: Estomatologia

Titulação: Mestre em Estomatopatologia

Banca Examinadora: Márcio Ajudarte Lopes, Helena Rosa Campos Rabang, Ricardo Della Coletta

Data da Defesa: 09-12-2010

Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 09 de Dezembro de 2010, considerou o candidato MARCO AURELIO CARVALHO DE ANDRADE aprovado.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Marcio Ajudarte Lopes", written over a horizontal line.

Prof. Dr. MARCIO AJUDARTE LOPES

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Helena Rosa Campos Rabang", written over a horizontal line.

Profa. Dra. HELENA ROSA CAMPOS RABANG

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Ricardo Della Coletta", written over a horizontal line.

Prof. Dr. RICARDO DELLA COLETTA

DEDICATÓRIA

*A minha querida e amada esposa **Patrícia**, por sua constante renúncia, estímulo, ensino, compreensão e amor incondicional. Não teria conseguido percorrer e vencer tantos “mares calmos e revoltos” sem a sua presença ao meu lado.*

*Aos meus amados filhos **Marcela e Leonardo**, pelo amor, carinho e apoio dispensados em todos os momentos da minha vida. Vocês são a razão do meu viver e o verdadeiro significado da palavra **amor**. Pelas suas vidas eu pude compreender o amor de Deus por cada um de nós.*

*Aos meus queridos pais **Renato e Ezilda**, que sempre lutaram para me dar o maior dos tesouros, a educação. Isso foi tudo em minha vida.*

*Aos meus queridos irmãos **Paulo Renato e Jorge**, pelos exemplos de dedicação e profissionalismo que sempre nortearam suas vidas.*

*Ao meu orientador, **Professor Doutor Marcio Ajudarte Lopes**, pelo respeito, confiança, ensinamentos, convivência, profissionalismo, retidão, sinceridade, simplicidade e principalmente pela fraterna amizade. Muito lhe agradeço pelas inúmeras oportunidades de constante crescimento profissional a mim concedidas.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao **Senhor Deus e Pai, Aquele** que existia antes de todas as coisas, que com seu imenso amor e misericórdia susteve a mim e minha família durante todo esse período em Piracicaba;

à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, na pessoa de seu diretor, **Professor Doutor Jacks Jorge Júnior**;

ao **Professor Doutor Ricardo Della Coletta**, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, por sua fidalguia, educação e respeito com que me recebeu, e que se manteve durante todo o meu período em Piracicaba;

aos **Professores Doutores Edgard Graner, Jacks Jorge Júnior, Marcio Ajudarte Lopes, Pablo Augustin Vargas, Ricardo Della Coletta, Oslei Paes de Almeida**, professores das áreas de Patologia e Semiologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP. Expresso a minha sincera admiração pela competência e seriedade com que conduzem as atividades diárias de ensino e pesquisa nesta tão renomada instituição;

à grande e estimada amiga **Helena Rosa Campos Rabang**, pela sua incansável disposição em ajudar a mim e minha família. Responsável pelos meus primeiros passos na Endodontia agora também me faz enveredar por novos desafios na área de Estomatopatologia. A minha mais profunda e eterna gratidão pela confiança, respeito e amizade.

ao **Professor Doutor Jair Carneiro Leão**, por me conduzir nos primeiros passos da Estomatologia, pelo constante apoio e principalmente pela amizade;

ao **Professor Doutor Fábio Ramôa Pires**, pelo incentivo e orientações fundamentais para o meu ingresso no programa de Estomatopatologia da FOP-UNICAMP;

aos meus caros amigos do Orocentro, **Adrielle, Alan Roger, Fernanda Mariano, Magda, Rogério Elias, Mateus, Renato e Wilfredo**, por compartilharem comigo os seus mais profundos conhecimentos em Estomatologia, além dos exemplos de dedicação, profissionalismo e cuidado com os pacientes. A todos vocês o meu mais profundo respeito e agradecimento;

em especial ao aluno de mestrado, **Wilfredo Gonzalez**, pela sua amizade, ajuda, presteza, dedicação, companheirismo e conhecimento compartilhados durante esse estudo. A sua participação foi fundamental para a realização desse trabalho;

ao prezado amigo **Luíz Alcino**, pela disponibilidade e presteza a mim dispensadas quando da minha primeira estada em Piracicaba;

aos colegas do programa de pós-graduação em Estomatopatologia, **Ana Terezinha, Ana Carolina, Ana Lúcia, Bruno, Camila, Camila Beder, Carolina Bitu, Débora, Elizabete, Fabiana, Felipe, Jorge, Juliana, Kátia, Lara, Lays, Lívia Paranaíba Luciana, Manoela, Marco Antônio, Marcondes, Marisol, Marianne, Mário, Michelle Agostini, Michele Kellerman; Patrícia, Rogério, Renato, Rose, Sabino, Sibebe, Tânia e Víctor** pela acolhida, companheirismo, amizade e ensinamentos a mim transmitidos;

às colegas e funcionárias do Orocentro, **Dr^a Elizabete, Dr^a Maria Aparecida, Dr^a Mirlena, Aparecida, Débora e Marina**, pela convivência, profissionalismo e suporte proporcionados;

A todos os voluntários que se dispuseram e aceitaram a participar desse estudo;

aos médicos **Fábio, Luiz, Kátia, Paulo e Thiago**, enfermeiras **Denise, Darlene, Carolina, Mônica e Roseli** e **agentes comunitários de saúde** das Unidades de Saúde Família de Itapuã II, Vila Industrial, Santa Rosa II e Paineiras, que não mediram esforços para tornar a realização desse estudo possível;

à **Marinha de Guerra do Brasil**, especificamente aqui representada pela **Diretoria Geral de Pessoal da Marinha, Diretoria do Pessoal Militar da Marinha, Diretoria de Saúde da Marinha, Centro Médico Assistencial da Marinha e Odontoclínica Central da Marinha** pela aquiescência da minha indicação e por todas as oportunidades profissionais a mim concedidas;

ao Exmo. Senhor **Vice-Almirante Arnaldo de Mesquita Bittencourt Filho e toda tripulação do 8º Distrito Naval**, pelo suporte a mim concedido durante todo o período de permanência em Piracicaba;

ao Ilustríssimo Sr. **Capitão-de-Mar-e-Guerra (EN) Marcus Sá da Cunha**, diretor do **Centro de Coordenação de Estudos da Marinha em São Paulo e toda tripulação**, por todo apoio e facilidades disponibilizadas para o cumprimento de mais essa etapa;

aos Ilustríssimos Srs. **Capitães-de-Mar-e-Guerra Alexandre de Brito Mendez e Evaldo Romano Leite Pinto**, ex-diretor e diretor, respectivamente, da **Odontoclínica Central da Marinha**, pela indicação e apoio para a realização do curso de Estomatopatologia na FOP-UNICAMP;

a todos os **amigos e colegas da Odontoclínica Central da Marinha** que em menor ou maior grau desejaram o sucesso de mais essa jornada;

à companheira de pós-graduação na FOP-UNICAMP **Capitão-Tenente (CD) Isabela Crusoé**, pela amizade e apoio compartilhados durante todo o período na FOP-UNICAMP.

EPÍGRAFE

*“Feliz é o homem que acha a sabedoria, e o homem que adquirir entendimento;
pois é melhor o lucro que ela dá do que o lucro da prata, e a sua renda do que o ouro.
Mais preciosa é do que as jóias, e nada do que possas desejar é comparável a ela.
Longura de dias há na sua mão direita; na sua esquerda riquezas e honra.
É árvore da vida para os que dela lançam mão, e bem-aventurado é todo aquele que a
retém”. Pv 13:13-18*

RESUMO

O carcinoma espinocelular (CEC) é o tumor maligno mais prevalente da cavidade bucal. Acomete principalmente homens com mais de 40 anos de idade, tabagistas e etilistas. Geralmente o diagnóstico é tardio (estádios clínicos III e IV), principalmente porque o CEC é assintomático nas fases iniciais e a maioria dos programas de prevenção do câncer de boca realiza exames esporádicos e não foca a população de risco. Portanto, esse trabalho de pesquisa teve como objetivo avaliar indivíduos de ambos os gêneros com mais de 40 anos de idade, tabagistas/ex-tabagistas e ou etilistas/ex-etilistas por meio de busca ativa em 04 Unidades de Saúde da Família (USF) na cidade de Piracicaba visando identificar possíveis lesões bucais. A população alvo foi de 800 indivíduos, identificados pelos registros das USFs. Foram realizados exames clínicos nos participantes voluntários, entre abril de 2009 e julho de 2010. Durante esse período foram examinados 125 pacientes. Foram encontradas 73 lesões da mucosa bucal em 55 (44%) participantes. As lesões mais comuns foram candidose por prótese (19), hiperqueratose friccional (18), úlceras traumáticas (11) e hiperplasias fibrosas (7). Em cinco participantes havia lesões suspeitas, cujos resultados histopatológicos foram: um adenoma pleomórfico, um carcinoma espinocelular metastático de pulmão em linfonodo supraclavicular, dois casos de queilite actínica e um caso de leucoplasia com displasia epitelial intensa. Paciente com diagnóstico de leucoplasia foi relutante ao tratamento e após doze meses a lesão leucoplásica sofreu transformação para carcinoma espinocelular. Paciente com adenoma pleomórfico foi submetido à cirurgia e após análise da peça cirúrgica foi diagnosticado como carcinoma ex-adenoma pleomórfico. Apesar da baixa adesão da população alvo, concluiu-se que programa de rastreamento em população com fatores de risco é eficiente e deve ser estimulado.

Palavras chaves: Câncer bucal, Lesões malignas, Desordens potencialmente malignas, Tabagismo, Programa de rastreamento.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) is the most prevalent malignant tumor of the oral cavity. It mainly affects men over 40 years of age, with risk factors as tobacco and alcohol usage. Usually the diagnosis is established later on (stages III and IV), mainly because the SCC is asymptomatic in the early stages and most programs to prevent oral cancer are sporadic and do not focus risk population. Therefore, the objective of this research was to evaluate people of both gender over 40 years of age, smokers/ex-smokers and or drinkers/ex-drinkers by active searching in 4 Family Health Units (FHU) in Piracicaba city aiming to identify possible oral lesion. The target population was 800 subjects, identified from Health Program Family's database. Clinical exams were performed between April 2009 and July 2010. During this period, 125 subjects were evaluated. Seventy three oral lesions were observed in 55 (44%) subjects. The most common lesions were candida-associated denture stomatitis (19), frictional hyperkeratosis (18), traumatic ulcers (11) and fibrous hyperplasia (7). In five participants there were suspicious lesions, which histopathologic results were: one pleomorphic adenoma, one metastatic squamous cell carcinoma from lung in supraclavicular lymph node, two cases of actinic cheilitis and one case of leukoplakia with severe dysplasia. Patient diagnosed with leukoplakia was reluctant to treatment and after twelve months the lesion transformed in squamous cell carcinoma. Patient with pleomorphic adenoma underwent surgery and the surgical specimen was diagnosed as carcinoma ex-pleomorphic adenoma. Despite the low compliance of the target population, it was concluded that a screening program performed in high-risk individuals is efficient and should be stimulated.

Key words: Oral cancer, Malignant lesions, Potentially malignant disorders, Smoker, Screening program.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. Epidemiologia	3
2.1.1. Câncer Bucal	3
2.1.2. Desordens Potencialmente Malignas	6
2.2. Fatores de Risco	9
2.2.1. Tabaco	9
2.2.2. Álcool	15
2.2.3. Papiloma vírus Humano (HPV)	20
2.2.4. Higiene Bucal e Fatores Dentários	23
2.2.5. Dieta	26
2.3. Características Clínicas	29
2.3.1. Carcinoma Espinocelular	29
2.3.2. Desordens Potencialmente Malignas	31
2.4. Características Histológicas	40
2.4.1. Displasia Epitelial	40
2.4.2. Carcinoma <i>in situ</i>	43
2.4.3. Carcinoma Espinocelular	43
2.5. Métodos de Diagnóstico	44
2.6. Rastreamento de Lesões	47
3. PROPOSIÇÃO	55

4. PACIENTES E MÉTODOS	57
4.1. População Alvo	57
4.2. Entrevista e Exame Clínico	57
4.2.1. Entrevista	57
4.2.2. Exame Clínico	58
4.3. Análise Estatística	60
5. RESULTADOS	61
5.1. Características Demográficas e Fatores de Risco	61
5.2. Características das Lesões	65
5.3. Número de Exames Realizados	80
6. DISCUSSÃO	83
7. CONCLUSÕES	105
REFERÊNCIAS	107

ANEXOS

ANEXO I: Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo pesquisa em seres humanos.

ANEXO II: Ficha de Inquérito – População de risco para o Câncer de Boca.

1. INTRODUÇÃO

A incidência anual do câncer de boca em todo mundo é de cerca de 300.000 novos casos, com uma ocorrência maior nos homens em comparação com as mulheres (Parkin *et al.*, 2005). Apresenta uma taxa mais elevada nos países em desenvolvimento em comparação com os países desenvolvidos (Petersen, 2008). Na América Latina o Brasil é o país com maior número de casos, com cerca de 14.000 casos novos/ano. No entanto, há grande variação da incidência entre as várias regiões geográficas (Losi-Guembarovski *et al.*, 2009; Instituto Nacional de Câncer, INCA, 2009). As regiões sul e sudeste são as que possuem as maiores taxas, com os estados de São Paulo e Rio de Janeiro apresentando respectivamente os números de novos casos mais elevados. Esses valores tem se mantido praticamente o mesmo ao longo dos últimos 3 anos (Instituto Nacional de Câncer, INCA, 2007; Instituto Nacional de Câncer, 2009).

A despeito das constantes atualizações nos dados epidemiológicos e dos avanços nos meios de diagnóstico e tratamento, a taxa de sobrevivência em 5 anos dos pacientes acometidos pelo câncer de boca, não tem aumentado por décadas, podendo variar de 43% a 64%. Um dos principais fatores que contribuem para esse quadro é a apresentação de pacientes com estádios clínicos (EC) avançados da doença (EC III e IV). Devido a essas características o câncer bucal é considerado um problema de saúde pública (Carvalho *et al.*, 2004; Bergamasco *et al.*, 2008; Regezi, Sciubba, Jordan, 2008; Honorato *et al.*, 2009; Ahmedin *et al.*, 2010).

A maioria dessas lesões malignas representa carcinoma espinocelular (CEC), ocorrendo predominantemente em homens a partir da quarta década de vida que fazem uso de tabaco e álcool (Johnson, *et al.* 2005; Scully e Felix, 2006; Honorato *et al.*, 2009). Embora as lesões localizadas em boca sejam de fácil acesso, o diagnóstico do câncer bucal não é realizado nos estágios iniciais, quando geralmente é assintomático. Da mesma forma, desordens potencialmente malignas (DPM) e assintomáticas tais como leucoplasias e eritroplasias podem

estar presentes na cavidade bucal em um estágio precursor ao aparecimento do câncer, e se não forem diagnosticadas e tratadas a contento poderão evoluir para o CEC (Napier e Speight, 2008; Lodi e Porter, 2008).

Além do carcinoma espinocelular e das desordens potencialmente malignas, lesões bucais como hiperqueratose friccional, candidose, úlceras traumáticas dentre outras, têm sido identificadas em programas de rastreamento (Campisi e Margiotta, 2001; Nagao *et al.*, 2002). Portanto, é importante estar atento para essas alterações durante os exames de inspeção visual, para que as condições de saúde da mucosa bucal seja adequadamente avaliada.

O câncer bucal parece preencher muitos dos critérios de uma doença apropriada para o rastreamento em massa, com uma abordagem simples de visualização da cavidade bucal. Além disso, esses rastreamentos podem ter enorme custo benefício se realizados em população de maior risco, principalmente tabagistas e etilistas (Subramanian *et al.*, 2009).

Portanto, este trabalho de pesquisa teve o seguinte objetivo:

Investigar lesões malignas e desordens potencialmente malignas da cavidade bucal nas populações cadastradas em quatro Unidades de Saúde da Família (USF) nos bairros de Itapuã II, Paineiras, Vila Industrial e Santa Rosa II da cidade de Piracicaba, em indivíduos de ambos os sexos, com mais de 40 anos de idade, tabagistas/ex-tabagistas e/ou etilistas/ex-etilistas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

2.1.1 Câncer bucal

O câncer é uma doença degenerativa crônica, que afeta a população mundial como um todo, e que se for permitido seguir sua evolução natural ou se o tratamento for instituído em estágios mais avançados, invariavelmente será fatal. Com relação ao tipo histológico, mais de 90% de todas as malignidades que acometem a cavidade bucal correspondem ao carcinoma espinocelular (Lockhart, Norris e Pullian, 1998; Neville *et al.*, 2004; Johnson, *et al.*, 2005; Scully e Felix, 2006; Regezi, Sciubba e Jordan, 2008; Honorato *et al.*, 2009).

Para estimar o impacto do câncer no mundo e em vários países, três valores de medidas (incidência, mortalidade e sobrevida) são usados pelas principais agências responsáveis pela compilação e divulgação dos dados (Parkin *et al.*, 2005; INCA, 2009; Jemal *et al.*, 2010). A incidência refere-se ao número de novos casos que ocorrem por ano e são expressos em números absolutos ou como um valor por 100.000 habitantes por ano. A mortalidade é o número de mortes que ocorrem, e a taxa de mortalidade é o número de mortes por 100.000 habitantes por ano. A taxa de mortalidade, portanto mede o risco médio de uma população morrer de um tipo específico de câncer em um determinado período de tempo, usualmente em um ano. A sobrevida descreve o número de pessoas vivas em um dado momento com a doença de interesse após um determinado número de anos depois do diagnóstico. A sobrevida por um período de até 5 anos após o diagnóstico é frequentemente usada, uma vez que após esse período considera-se que o paciente esteja curado, pelo menos para propósitos estatísticos (Parkin *et al.*, 2005).

Estima-se que cerca de 10,9 milhões de novos casos de câncer ocorram anualmente em todo mundo, com 6,7 milhões de mortes (Parkin *et al.*, 2005). O câncer é responsável por cerca de 20% de todas as mortes nos países de alta renda e 10% nos países de baixa renda. Tem sido projetado para todo o mundo,

que em 2020 mais de 15 milhões de novos casos de câncer ocorrerão a cada ano e cerca de 10 milhões de mortes. Parte desse crescimento em números absolutos se deve ao aumento na idade populacional nos países desenvolvidos, e também à maior exposição aos fatores de risco tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento (Petersen, 2008).

O câncer da cavidade bucal computou aproximadamente 274.000 novos casos em todo mundo no ano de 2002, sendo a oitava neoplasia mais comum nos homens e décima terceira nas mulheres. Cerca de 60% dos casos acometem o gênero masculino. A área no mundo com maior incidência é a Malásia (31,5 por 100.000 em homens e 20,2 por 100.000 em mulheres). As taxas em homens são altas na Europa Ocidental (11,3 por 100.000), Sudeste da Europa (9,2 por 100.000), Sul da Ásia (12,7 por 100.000), Sudeste da África (11,1 por 100.000) e Austrália/Nova Zelândia (10,2 por 100.000). Essas variações epidemiológicas refletem a exposição a fatores de risco específicos tais como o uso do tabaco e álcool no Oeste Europeu, Sudeste Europeu e Sudeste da África, e o hábito de mascar a folha de betel no Centro-sul da Ásia e Malásia. A alta taxa de câncer bucal na Austrália se deve ao câncer de lábio que está relacionado com a radiação solar (Parkin *et al.*, 2005). No gênero feminino, a incidência é relativamente alta no Sudeste da Índia devido o hábito de mascar tabaco (Johnson *et al.*, 2005).

No Brasil, em regiões desprovidas de serviços de saúde bem estruturados, os dados epidemiológicos podem ser subnotificados, influenciando os resultados sobre prevalência, incidência, morbidade e mortalidade. Apesar dessas limitações, a estimativa das taxas brutas de incidência do câncer de boca em todo Brasil para os anos de 2010 e 2011 é de cerca de 14.120 novos casos, sendo 10.330 casos em homens e 3.790 em mulheres. Excetuando os cânceres de pele não melanoma, estima-se que o câncer da cavidade bucal será a sétima neoplasia mais incidente para os anos de 2010 e 2011, sendo o quinto câncer mais incidente no gênero masculino e o sétimo no gênero feminino. Além disso, com frequência o diagnóstico é realizado em EC avançados da doença, estádios III e IV (Carvalho

e Kowalski, 2002; Carvalho *et al.*, 2004; Bergamasco *et al.*, 2008). Dessa forma, o prognóstico do câncer bucal é mais reservado, com aumento da taxa de sequelas e deformidades, redução da qualidade de vida dos pacientes e elevação dos custos do tratamento. A associação de todos esses fatores caracteriza esse tipo de câncer como um problema de saúde pública (Bergamasco *et al.*, 2008).

Para o estado de São Paulo a previsão da taxa bruta de incidência será de 3.230 novos casos de câncer de boca para os homens (15,19 por 100.000 habitantes) e 890 para as mulheres (4,02 por 100.000 habitantes), perfazendo um total de 4.120 novos casos (INCA, 2009). Bergamasco *et al.* (2008), avaliaram a tendência do perfil epidemiológico de 16.603 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço no estado de São Paulo registrados na Fundação Oncocentro de São Paulo no período de 2000 a 2006. Esses autores observaram que a maioria dos pacientes era do gênero masculino, entre a sexta e oitava décadas de vida, com baixo nível de escolaridade e apresentavam EC avançado no momento do diagnóstico. A maioria dos casos correspondia a câncer da cavidade bucal.

Quanto à mortalidade do câncer bucal, os dados estatísticos mundiais estimam um valor que corresponde a um pouco menos do que a metade da incidência. De um total de 274.289 novos casos no mundo estimados em 2002, ocorreram 127.459 mortes (80.736 homens e 46.723 mulheres). Nos países desenvolvidos os índices foram bem menores que nos países em desenvolvimento, com cerca 30.000 mortes (22.000 homens e 8.000 mulheres) e nos países em desenvolvimento 96.000 mortes (58.000 homens e 38.000 mulheres) (Parkin *et al.* 2005). No Brasil, as taxas brutas de mortalidade para o câncer de boca nas unidades da Federação variam de 0,81-5,54/100.000 habitantes entre os homens e 0,28-1,37/100.000 habitantes entre as mulheres. Esses valores refletem maiores taxas de incidência para as regiões Sudeste e Sul do país. Para o estado de São Paulo, a taxa de mortalidade do câncer bucal corresponde a cerca de 4% para os homens e 3% para as mulheres, proporcionalmente a todos os tipos de cânceres (INCA, 2007).

2.1.2 Desordens potencialmente malignas

Estimativas sobre a prevalência das desordens potencialmente malignas variam, dependendo da população estudada, dos critérios de seleção e dos métodos da coleta de dados. Mas a melhor hipótese sugere uma prevalência global de 2% a 3%. A grande maioria das lesões está associada com o uso prévio ou atual do tabaco, embora cerca de 10% das lesões parecem não ter uma causa conhecida (Napier e Speight, 2008).

Das lesões potencialmente malignas, a leucoplasia é a mais prevalente (Bouquot e Gorlin, 1986; Kleinman, Swango e Neissen, 1991). A estimativa obtida a partir de estudos individuais varia consideravelmente dependendo do país de origem, da natureza da população investigada, do padrão do uso do tabaco e da definição clínica de leucoplasia (Napier e Speight, 2008).

Os maiores estudos são de base epidemiológica populacional realizados em comunidades, conduzidos em países em desenvolvimento, principalmente na Índia, onde a leucoplasia está fortemente relacionada com o uso do tabaco. Nesses estudos as taxas de prevalência variam entre 0,2% a 14,6%, sendo os valores mais elevados observados em pacientes com 65 anos de idade ou mais (Mehta *et al.*, 1969; Smith *et al.*, 1975). Nos países desenvolvidos muitos estudos têm se baseado em populações hospitalares e comunitárias, acometendo mais frequentemente homens entre a quarta e sétima décadas de vida que fazem uso de tabaco, porém as mulheres não são imunes. Bouquot e Gorlin (1986) avaliaram a prevalência de leucoplasia, líquen plano e outras queratoses bucais em 23.616 americanos brancos com mais de 35 anos de idade. A leucoplasia bucal foi diagnosticada em 608 casos (2,5%) e foi duas vezes mais elevada nos homens do que nas mulheres. A taxa de prevalência específica por idade da leucoplasia foi de dezesseis vezes a partir da terceira década para as últimas décadas de vida. Cerca de 7% demonstraram ser microscopicamente carcinoma espinocelular (22 lesões) e displasia epitelial intensa (22 lesões). Outras três lesões não queratóticas vermelhas (eritroplasias) foram diagnosticadas microscopicamente como displasia epitelial intensa. Bánóczy e Rigó (1991) realizaram exames bucais

em 7.820 indivíduos em um distrito de Budapeste, regularmente convocados para exames radiográficos de pulmão. Cerca de 43% eram homens e 57% mulheres e 42% tinham mais de 60 anos de idade. A leucoplasia bucal foi diagnosticada em 104 casos (1,3%). O exame histopatológico revelou CEC em 1 caso. Aproximadamente 70% das leucoplasias ocorreram em homens e 30% em mulheres. A prevalência de fumantes foi de 86,5% no grupo da leucoplasia em comparação com 29% com o grupo que não tinha lesão. Em amostras não selecionadas de 2.265 pacientes atendidos por 18 Cirurgiões-Dentistas clínicos gerais na Inglaterra, 94 indivíduos (4,2%) apresentaram lesões consideradas tanto malignas quanto potencialmente malignas. Lesões brancas representaram 2,5% de toda amostra e lesões vermelhas 0,5% (Lim *et al.*, 2003). Em uma revisão sistemática sobre a prevalência mundial da leucoplasia bucal baseada em 23 estudos de 17 países diferentes entre os anos de 1986 e 2002, Petti (2003) calculou uma provável prevalência global da leucoplasia de 2,6%, embora existisse um alto grau de heterogeneidade entre os estudos.

Quanto à localização as DPM podem ocorrer em qualquer parte da mucosa bucal, mas a mucosa jugal é a região mais frequentemente envolvida. No geral, a localização das leucoplasias parece estar relacionada em larga escala com o tipo de hábito do uso do tabaco. Onde o fumo do tabaco é praticado, as leucoplasias são observadas mais comumente na mucosa jugal, seguida da região de comissura e língua (Mehta *et al.*, 1969; Mehta *et al.*, 1972; Smith *et al.*, 1975; Axéll, 1987). Porém, no estudo de Bánóczy e Rigó (1991), as lesões leucoplásicas foram mais comumente encontradas na língua (36,5%), mucosa jugal (27,9%), rebordo alveolar (13,6%) e comissuras (12,5%). Setenta por cento das leucoplasias ocorreram em homens, com 86,5% dos casos acometendo pessoas que eram fumantes, usualmente fumantes inveterados.

A eritroplasia é considerada uma rara DPM da mucosa bucal (Reichard e Philipsen, 2005). No entanto é considerada a mais perigosa de todas as DPM devido ao seu alto potencial de transformação maligna e a procura pela eritroplasia deve fazer parte de todo exame de tecidos moles bucais em indivíduos

com 35 anos ou mais velhos (Bouquot e Ephros, 1995). Em uma revisão sistemática sobre a eritroplasia bucal, Reichart e Philipsen (2005) relataram que essas lesões, devido a sua raridade, encontram-se “escondidas” na literatura dentro dos estudos sobre as leucoplasias bucais, não sendo então incluídas em estudos epidemiológicos de grande escala. Shafer e Waldron (1975) relataram 58 casos de eritroplasia bucal (0,09%) resgatados a partir de 65.354 espécimes de biópsias. Não houve predileção por gênero (31 homens e 27 mulheres) e foram mais frequentemente observadas durante a sexta e sétima décadas de vida. Nas mulheres, o local de maior ocorrência foi na mucosa alveolar mandibular, enquanto o assoalho da boca foi a região mais envolvida nos homens. A região retromolar foi acometida em iguais proporções tanto no gênero masculino quanto no feminino. Histopatologicamente, 91% dos espécimes correspondiam a carcinoma invasivo, carcinoma *in situ* ou displasia epitelial intensa. Em um estudo onde 6.000 participantes acima dos 15 anos de idade foram examinados em suas próprias casas, Lay *et al.* (1982) avaliaram a prevalência de lesões pré-cancerosas bucais e o uso de tabaco nas formas de cigarro e mascado. Os autores encontraram 08 casos de eritroplasia bucal (0,1%), e uma correlação positiva foi feita entre os hábitos e as lesões.

Porém, Mashberg e Feldman (1988), durante um período de 20 anos (1961-1981), avaliando 326 casos de CEC da cavidade bucal e orofaringe em uma população idosa usuária de tabaco e álcool, encontraram 236 casos de carcinoma invasivo e 90 de carcinoma *in situ*. Lesões vermelhas ou predominantemente vermelhas foram encontradas em 64% dos carcinomas invasivos e 54% dos carcinomas *in situ*. Ainda com relação à aparência clínica dos CEC, 11% e 16% respectivamente representavam lesões brancas ou predominantemente brancas. Os carcinomas invasivos apresentaram clinicamente um aspecto mais granular do que os carcinomas *in situ*. Os autores também relataram que as eritroplasias tinham uma característica clínica mais constante em comparação com as lesões leucoplásicas, e que não apresentavam os sinais característicos de um câncer

tradicional, tais como ulceração, endurecimento, bordas elevadas, sangramento e associação de linfonodos comprometidos.

A eritroplasia ocorre principalmente em indivíduos de meia idade e em idosos (Scully e Felix, 2005). Um experimento randomizado de rastreamento para o câncer bucal foi realizado em Kerala na Índia, com o objetivo de examinar os efeitos independentes de fatores de risco maiores, tais como o uso do tabaco mascado, fumo do cigarro e bebidas alcoólicas (Hashibe *et al.*, 2000). Um total de 49.174 indivíduos com idade igual ou superior a 35 anos foram examinados, e 100 casos de eritroplasia bucal foram identificados. Quanto à idade, 42% dos casos de eritroplasia bucal ocorreram em pacientes acima de 55 anos. Não houve diferença significativa entre os gêneros (49 mulheres e 51 homens).

2.2 Fatores de Risco

O carcinoma espinocelular se desenvolve como consequência de múltiplos eventos moleculares que causam danos genéticos afetando muitos cromossomos e genes, promovendo mudanças na estrutura do DNA celular. O acúmulo dessas mudanças genéticas leva a um descontrole celular, fazendo com que mecanismos autônomos de crescimento e invasão se desenvolvam (Scully e Felix, 2006). Esse crescimento pode ocorrer espontaneamente ou ser devido a vários fatores predisponentes.

2.2.1 Tabaco

É considerado como o principal fator de risco para o desenvolvimento do CEC da cavidade bucal e não somente por meio do fumo do tabaco, mas também pelo consumo do tabaco sem fumaça. Existe um risco 20 vezes maior para o CEC da cavidade bucal em indivíduos que fazem uso pesado de fumo do tabaco e uma forte relação dose-resposta. O risco aumenta com o número de cigarros fumados por dia e também com a duração do hábito, podendo ser cerca de 20 vezes maior para os fumantes inveterados (Scully e Bagan, 2009).

O pulmão tem sido considerado como a região de risco relativo mais elevado para o desenvolvimento do câncer devido ao fumo do cigarro (Gandini *et al.*, 2008; Warnakulasuriya *et al.*, 2010). Depois do câncer de pulmão os riscos relativos mais elevados são observados para a laringe, faringe e cavidade bucal. Esses dados têm sido corroborados por estudos epidemiológicos conduzidos em vários países. Em uma meta-análise sistemática de estudos observacionais sobre a relação entre o fumo do cigarro e o câncer do trato respiratório e aerodigestivo superior, no período de 1961 a 2003, Gandini *et al.* (2008) observaram através da compilação dos dados que o risco estimado para o desenvolvimento de câncer foi mais elevado para o pulmão (Risco Relativo= 8,96), seguido pela laringe (Risco Relativo= 6,98), faringe (Risco Relativo= 6,76) e cavidade bucal (Risco Relativo= 3,43). Os autores observaram que os riscos relativos para os fumantes foram bem maiores do que para os ex-fumantes. Usando dados de um estudo de caso-controle conduzido entre 1984 e 1992 no norte da Itália sobre 439 casos de câncer de boca e faringe, o risco atribuível populacional foi estimado para o câncer de orofaringe em relação ao uso do tabaco, consumo de bebidas alcoólicas e ingestão de alimentos contendo betacaroteno (Negri *et al.*, 1993). Dentre esses fatores avaliados, o fator com o maior risco atribuível foi o fumo do cigarro, que computou por 81% a 87% dos cânceres de boca nos homens e 42% a 47% nas mulheres. Os três fatores em conjunto foram responsáveis por 91% a 94% dos casos de câncer em orofaringe nos homens, 51% a 57% nas mulheres e 85% a 88% quando combinado para ambos os gêneros.

Com o intuito de eliminar possíveis fatores de confusão, Hashibe *et al.* (2007) avaliaram a extensão na qual os cânceres de cabeça e pescoço estavam associados com o fumo do cigarro em 1.598 indivíduos que nunca haviam bebido. Os autores relataram que o fumo do cigarro estava associado com um aumento no risco de câncer de cabeça e pescoço (risco para fumantes de 2,13 e para não fumantes de 1,52) e que houve uma clara relação dose-resposta entre a frequência, duração e número de pacotes de cigarros fumados por ano. Também relataram que aproximadamente 24% dos casos de cânceres de cabeça e

pescoço entre os indivíduos que não consumiam bebidas alcoólicas poderiam ser prevenidos se eles não tivessem fumado. Essa associação também foi confirmada em um estudo de 19 casos e 213 controles os quais declararam que não eram consumidores de bebidas alcoólicas. O risco foi de 3,8 para aqueles que fumavam menos de 15 cigarros por dia e de 12,9 para os que fumavam mais de 15 cigarros por dia (Talamini *et al.*, 1990).

O fumo de charuto e cachimbo também tem sido associado a um risco muito maior para desenvolver o câncer bucal do que o fumo do cigarro convencional. Além do risco geral aumentado de desenvolvimento de câncer em todas as regiões da boca, o fumante de cachimbo parece estar mais susceptível para desenvolver o carcinoma espinocelular no lábio inferior. Segundo Johnson (2001), a associação do cachimbo com o câncer de lábio pode estar relacionado a cofatores tais como a natureza e permeabilidade do material com o qual o cachimbo é confeccionado e a temperatura. Porém, a forma de fumo do tabaco que tem o maior risco para desenvolver o câncer da cavidade bucal é a do “fumo invertido”, observado em certas culturas isoladas da Índia e da América do Sul, no qual se têm o hábito de colocar a ponta de um cigarro ou de um charuto acesa dentro da boca. Esse alto risco é resultado da intensa combustão do tabaco adjacente ao palato e a língua (Johnson, 2001; Neville *et al.*, 2004; Regezi, Sciubba e Jordan, 2008).

Outra forma de uso crônico do tabaco responsável por altos índices de câncer de boca e orofaringe é aquele na qual o tabaco é consumido sem combustão. Dessa maneira o tabaco é colocado em contato com a membrana mucosa bucal, através da qual a nicotina é absorvida para exercer seu efeito. Esse hábito é observado em muitas partes da Ásia e também entre imigrantes que residem no Reino Unido, outras partes da Europa, Estados Unidos da América e Austrália. Em 1985 a Agência Internacional para a Pesquisa do Câncer, uma divisão da Organização Mundial de Saúde, relatou que o hábito de mascar tabaco juntamente com uma mistura de folha de betel, semente de areca e uma espécie de cal (predominantemente hidróxido de cálcio) era carcinogênico para os seres

humanos. O grupo de especialistas determinou que essa associação juntamente com o tabaco causava câncer bucal, câncer de faringe e câncer de esôfago em humanos. Os cânceres bucais são mais comuns em certas partes do mundo onde betel é mascado. Dos 390.000 casos de câncer da cavidade bucal e orofaringe estimados para ocorrer no mundo, 228.000 (58%) ocorrem no sudeste da Ásia. Em algumas partes da Índia o câncer de boca é a forma mais comum de câncer (World Health Organization, 2003).

O efeito carcinogênico do tabaco pode ser devido à liberação de uma mistura complexa de no mínimo 50 componentes incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos tais como o benzopireno, nitrosaminas, aldeídos e aminas aromáticas que são carcinógenos (Scully e Felix, 2006). Evidências indicam que o câncer bucal se desenvolve como resultado de eventos mutagênicos causando múltiplos eventos genéticos moleculares em muitos cromossomos e genes. Como consequência ocorre uma falha no processo de regulação da célula levando a aquisição de habilidades próprias tais como auto suficiência nos sinais de crescimento, insensibilidade aos sinais anti-crescimento, evasão da apoptose, potencial de replicação ilimitado, manutenção da angiogênese e capacidade de invasão tecidual e metástase. Apesar da exposição ao tabaco ser o principal fator de risco para o câncer bucal, apenas alguns dos expostos desenvolvem a malignidade. O equilíbrio de como o sistema enzimático metaboliza e desativa os carcinógenos do tabaco varia entre os indivíduos e provavelmente contribui para o risco do câncer. Assim um polimorfismo genético em várias enzimas envolvidas no metabolismo dos carcinógenos do tabaco poderia explicar a susceptibilidade individual ao câncer (Warnakulasuriya *et al.*, 2010). O uso do tabaco gera carcinógenos tais como as nitrosaminas [N'-nitrosonornicotina, 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona] bem como a formação de radicais livres (Scully e Bagan, 2009). Esses carcinógenos são metabolizados em moléculas ativas pelo citocromo P450 e esses intermediários são detoxificados pelo glutação S-transferase (GST) em substâncias conjugadas hidrofílicas e GST não tóxico. Os polimorfismos genéticos nesses sistemas de enzimas são relativamente comuns

na população e podem explicar parcialmente a susceptibilidade ao câncer em vários órgãos. Quando a detoxificação desses produtos metabólitos não ocorrem, eles permanecem ativos e podem se aductar ao DNA, interferindo na sua replicação (Warnakulasuriya *et al.*, 2010).

Uma significativa redução no risco de câncer bucal tem sido observada entre os indivíduos que pararam de fumar e estudos de acompanhamento indicam que o nível do risco se aproxima daqueles que nunca fumaram após um período de cerca de 10 anos (Warnakulasuriya *et al.*, 2010). Em um estudo que avaliou 961 casos de câncer bucal e da faringe, a interrupção no fumo do tabaco demonstrou reduzir o risco de desenvolver tanto câncer bucal quanto outros tipos de câncer. Para os cânceres da cavidade bucal e orofaringe, o risco cumulativo para os 75 anos de idade foi 3,3% para homens que continuaram a fumar qualquer tipo de tabaco, mas caiu para 1,4% e 0,5% para homens que pararam de fumar por volta dos 50 e 30 anos de idade respectivamente. Os autores concluíram que parar de fumar antes ou na meia idade possibilita que o indivíduo evite a maioria dos eventuais riscos para o desenvolvimento do câncer da cavidade bucal (La Vecchia *et al.*, 1999). Um estudo brasileiro caso-controle investigou os efeitos de diferentes tipos de tabaco e os benefícios da interrupção do hábito de fumar (Schlecht *et al.*, 1999). O risco relativo para os ex-fumantes diminuiu substancialmente desde a interrupção do hábito de fumar quando comparado com os fumantes. Os ex-fumantes com mais de 20 anos de interrupção do hábito de fumar, tiveram um risco relativo de 1,98 [Intervalo de confiança 95%, (IC)= 1.0-3.8) para todos os cânceres do trato aerodigestivo superior. Ademais o risco relativo para os ex-fumantes com mais de 20 anos teve uma tendência de ser bem menor para a cavidade bucal (RR=1,61) e faringe (RR=1,52) quando comparado com a laringe (RR=3,63).

O uso do tabaco tanto na forma de fumo como mascado também está relacionado com o aparecimento de desordens potencialmente malignas da cavidade bucal tais como leucoplasias e eritroplasias, e uma proporção dessas desordens podem se transformar em um câncer com o passar do tempo.

Independentemente da origem do estudo, se realizado em países em desenvolvimento ou desenvolvido, as leucoplasias estão diretamente relacionadas com o uso do tabaco, ou seja, as lesões são mais prevalentes em pessoas que fazem uso do tabaco quando comparadas com aqueles que não fazem. O tipo de tabaco usado também influencia na distribuição da lesão. O uso do cigarro invertido causa lesões no palato duro, o tabaco mascado causa lesões no local onde o rapé é colocado e o fumo de charuto está associado com leucoplasias no assoalho da boca. Os que fumam em maior quantidade e repetidas vezes tem uma chance sete vezes maior de desenvolver a lesão do que os não fumantes (Napier e Speight, 2008).

Em quatro estudos realizados na Hungria, a prevalência de fumantes usuários de cigarro foi de 82 a 100% em pacientes com leucoplasia. Em um desses estudos 88% dos pacientes com leucoplasia eram fumantes ativos, 9% eram ex-fumantes e somente 3% nunca tinham fumado cigarro (Bánóczy, Gintner e Dombi, 2001). A relação dose-resposta entre o uso do tabaco e leucoplasia bucal também tem sido avaliada. Bánóczy e Rigó (1991) encontraram que em 104 pacientes com leucoplasia, 13,5% não fumavam, 9,6% fumavam de um a dez cigarros por dia e que 76,9% fumavam dez ou mais cigarros por dia. Em um estudo realizado por Downer *et al.* (1995) em 292 indivíduos a taxa de prevalência da leucoplasia bucal foi de 2,9%, com um risco significativamente elevado (Chance de doença de 3,43%) para os indivíduos que fumavam mais de 20 cigarros por dia.

A importância do tabaco na etiologia da leucoplasia também pode ser medida pela regressão ou desaparecimento de muitas lesões após o abandono do hábito de fumar (Bánóczy, Gintner e Dombi, 2001; Napier e Speight, 2008). Em um estudo na Dinamarca, observou-se que naqueles pacientes que tinham parado de fumar por 3 meses, 56% das lesões tinham desaparecido ou regredido enquanto naqueles que se abstiveram do hábito definitivamente, 78% das lesões regrediram ou desapareceram após o período de um ano (Roed-Petersen, 1982). Gupta *et al.* (1986), selecionaram 36.471 fumantes e mascadores de tabaco de

uma população rural da Índia. Os autores avaliaram a presença de leucoplasia bucal e outras lesões pré-cancerosas durante um período de cinco anos e os participantes foram aconselhados a interromper o hábito de fumar. Os autores observaram que nos indivíduos que interromperam o hábito do tabaco, a taxa de incidência da leucoplasia foi quatro a seis vezes menores do que o grupo controle.

2.2.2 Álcool

Do ponto de vista epidemiológico, o consumo crônico de bebidas alcoólicas, principalmente em altas doses e por longo período de tempo, tem sido associado com um risco maior de câncer do trato aerodigestivo superior (Schlecht *et al.*, 1999; Hashibe *et al.*, 2007; Lubin *et al.*, 2009). No entanto é difícil estabelecer uma relação direta de causa e efeito entre ambas entidades, devido a frequente associação do álcool com outros fatores de risco, sendo o principal deles o tabaco. Além disso, existe uma falta de confiabilidade nos dados obtidos, uma vez que eles se baseiam em informações fornecidas pelo paciente quanto à quantidade, tipo e tempo de uso das bebidas alcoólicas (Figuro-Ruiz *et al.*, 2004). Ademais, não tem sido demonstrado que o etanol de forma isolada seja carcinogênico tanto em estudos *in vitro* quanto em estudos em animais (International Agency for Research on Cancer, 1988; Homann *et al.*, 1997; Johnson, 2001).

Em um trabalho realizado em populações das regiões central e sudeste do Brasil, os autores analisaram dados de um grande estudo caso-controle de base hospitalar para o câncer do trato aerodigestivo superior (784 casos de CEC de boca, faringe e laringe e 1.578 controles sem câncer), e avaliaram o papel da interação do uso do tabaco e consumo de álcool com o risco de desenvolvimento da doença (Schlecht *et al.*, 1999). O risco para o câncer foi comparado entre regiões anatômicas específicas do trato aerodigestivo superior e o efeito independente do álcool foi investigado entre indivíduos com pouca ou nenhuma exposição ao fumo do tabaco. Os autores encontraram evidência da existência de uma interação entre o consumo do tabaco e o consumo do álcool em exposições cumulativas para o risco de câncer do trato aerodigestivo superior. Entre os não

fumantes, os etilistas inveterados (>530 Kg de etanol/ano) tiveram 9,2 vezes maior risco para desenvolver câncer de boca, faringe e região supra-glótea do que os que nunca tinham bebido, com uma tendência para dose-resposta com o consumo cumulativo. Os autores concluíram que o álcool pode atuar tanto como um promotor para o tabaco como um fator de risco independente para o câncer. De forma semelhante, Lubin *et al.* (2009), compilaram dados de 15 estudos caso-controle com informações detalhadas sobre o consumo do fumo de cigarro e bebidas alcoólicas. O estudo avaliou somente as lesões de câncer que envolviam cavidade bucal, faringe e laringe. Os autores encontraram um risco distinto para o câncer de cabeça e pescoço pelo consumo de cigarros e bebidas alcoólicas, demonstrando que o fumo do cigarro estava mais fortemente relacionado com o câncer de laringe, e por sua vez, o consumo de álcool estava mais fortemente associado ao câncer da cavidade bucal e faringe. Além disso, tem sido relatado que todas as formas de bebidas alcoólicas são perigosas se consumidas excessivamente, sendo a de maior risco para o desenvolvimento do CEC da cavidade bucal aquela que reflete o hábito predominante na população em estudo. (La Vecchia *et al.*, 1999; Johnson, 2001; Altieri *et al.*, 2004).

Por outro lado, um estudo reuniu dados de 15 trabalhos individuais caso-controle, o qual incluiu 10.244 casos de câncer de cabeça e pescoço e 15.227 controles (Hashibe *et al.*, 2007). O objetivo do estudo foi avaliar se o fumo do cigarro e o uso de bebidas alcoólicas eram isoladamente fatores de risco e explorar se o risco estimado diferia por área anatômica dentro da região de cabeça e pescoço. Os resultados confirmaram que o fumo do cigarro é um forte fator de risco para o câncer de cabeça e pescoço independente do uso de bebidas alcoólicas, e que o maior risco foi para a laringe. Sete dos 15 estudos mostraram uma associação estatisticamente significante entre fumantes/não etilistas e o risco de desenvolver câncer de cabeça e pescoço, incluindo uma relação de dose-resposta para a duração e frequência do fumo do cigarro. Porém, quanto ao consumo de bebidas alcoólicas como fator de risco independente para o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço, este foi considerado fraco. Essa

associação somente se tornou aparente com o uso de altas doses e foi limitada para os cânceres de orofaringe/hipofaringe e laringe.

Assim, apesar do álcool como fator de risco independente não ser tão evidente como o uso do tabaco para o desenvolvimento do CEC bucal, existe um forte efeito sinérgico na sua associação com o tabaco (Petersen, 2008). O risco populacional para desenvolver câncer de boca e orofaringe atribuído aos consumidores de bebidas alcoólicas e fumantes tem sido estimado em 80% para os homens e 61% para as mulheres, contabilizando um total de 74% (Blot *et. al.*, 1988). Mais recentemente, um trabalho compilou dados de 17 estudos casos-controle europeus e americanos (11.221 casos e 16.168 controles), participantes do Consórcio Epidemiológico Internacional para o Câncer de Cabeça e Pescoço e o risco atribuível populacional e parâmetros de interação multiplicativa foram estimados (Hashibe *et al.*, 2009). Os autores relataram que um efeito mais do que multiplicador para a associação entre o tabaco e o álcool foi observado para o câncer de cabeça e pescoço. O risco atribuível populacional para o tabaco e álcool, sozinhos ou associados foi de 72%, sendo 4% devido ao uso exclusivo do álcool, 33% devido ao uso exclusivo do tabaco e 35% devido ao uso combinado do tabaco e álcool. Comparando as regiões anatômicas para o câncer, o risco para o câncer da cavidade bucal (64%) foi menor do que o câncer para laringe (89%), ficando o câncer da faringe numa posição intermediária (72%). O risco atribuível populacional foi maior para os homens do que para as mulheres, 74% e 57% respectivamente. O risco atribuível populacional devido aos efeitos do álcool isoladamente foi negativo para a cavidade bucal, sendo esse resultado considerado consistente para nenhum efeito do álcool isoladamente ou um efeito muito pequeno. Quanto à idade, o risco atribuível populacional foi de 33% para os indivíduos com menos de 45 anos e de 73% para os casos com mais de 60 anos. O risco atribuível também foi menor para a América do Norte, relativo aos casos da Europa e América do Sul. Também foi observado que o risco de câncer de cabeça e pescoço foi maior para indivíduos na categoria de alta frequência de uso do tabaco e álcool. O risco atribuível populacional indicou que a maior proporção

dos cânceres de cabeça e pescoço estavam relacionados com grandes consumidores de bebidas alcoólicas (≥ 3 doses/dia) entre os fumantes. Os autores concluíram que o álcool e o tabaco são responsáveis por uma grande proporção dos cânceres de laringe e de cabeça e pescoço entre os homens, mas uma proporção substancial de cânceres da cabeça e pescoço não podem ser atribuídas nem ao tabaco nem ao álcool, particularmente na cavidade bucal, entre mulheres e em idade abaixo dos 45 anos.

Existem vários mecanismos possíveis para a patogênese das bebidas alcoólicas para o desenvolvimento do câncer da cavidade bucal. O primeiro a ser considerado seria a atuação local do etanol sobre a mucosa bucal. Sugere-se que o etanol é capaz de aumentar a penetração de carcinógenos através da mucosa bucal, devido tanto ao aumento da solubilidade dos mesmos como devido a um aumento na permeabilidade da mucosa bucal (Wight e Ogden, 1998). Porém, pelo fato do etanol não ser considerado carcinogênico, tal responsabilidade tem recaído sobre seu metabólito, o acetoaldeído, que tem demonstrado ser carcinogênico em animais (International Agency for Research on Cancer, 1988). Estudos tem mostrado que o acetoaldeído promove mutações, interfere na síntese e reparação do DNA e produz mutações pontuais em genes. Também demonstrou ser um carcinógeno do trato nasal quando inalado por roedores.

Da mesma forma que ocorre no fígado, o etanol na cavidade bucal é oxidado em acetoaldeído (carcinógeno) pela enzima álcool desidrogenase (ADH), e o acetoaldeído é então degradado em acetato (não carcinógeno) pela enzima acetoaldeído desidrogenase (ALDH) (Scully e Bagan, 2009). Portanto, todas as condições que determinam um acúmulo de acetoaldeído, seja como resultado de um aumento na sua produção ou por uma diminuição na sua eliminação, podem elevar o risco de desenvolvimento de câncer bucal. O acúmulo de acetoaldeído poderia ocorrer devido a um aumento na atividade da ADH pelas células da cavidade bucal, citocromo P4502E1 ou uma diminuição na atividade da ALDH que inativa o acetoaldeído em acetato (Figuro-Ruiz *et al.*, 2004). Polimorfismos ou mutações em genes que codificam enzimas (ADH) para a produção de

acetaldeído ou de enzimas de desintoxicação resultando em elevação nas concentrações de acetaldeído estão associados com aumento no risco de câncer (Seitz e Stickel, 2010).

Outro mecanismo envolvido poderia ser o dano alcoólico ao fígado, o qual impediria o metabolismo dos carcinógenos favorecendo a ação de outros com potencial atividade carcinogênica (Figuro-Ruiz *et al.*, 2004; Scully e Felix, 2006). O álcool também possui alto teor calórico, o qual suprime o apetite. Esses dois aspectos podem determinar uma dieta deficiente resultando em uma nutrição inadequada o que poderia elevar o risco para o desenvolvimento de câncer (Johnson, 2001).

Embora indubitavelmente importante para o CEC da cavidade bucal, existem controvérsias quanto ao papel do álcool na etiologia das DPM (Petti e Scully, 2006; Napier e Speight, 2008). Num estudo com 15.811 participantes entre o período de 1988 a 1994 nos Estados Unidos da América, nenhum papel independente foi encontrado para o consumo do álcool e a ocorrência de leucoplasia bucal (Dietrich, Reichart e Schiefele, 2004). Outro estudo caso-controle realizado na Itália, investigou a associação existente entre 187 casos de leucoplasia e consumo moderado de diferentes tipos de bebidas alcoólicas (vinho, cerveja e destilados) em amostras de adultos, os quais os hábitos de tabagismo e etilismo não tinham variado na última década (Petti e Scully, 2006). Os autores encontraram que 40,1% dos casos e 59,9% dos controles relataram consumir bebidas alcoólicas regularmente. O vinho tinto foi a bebida mais frequentemente consumida em ambos os grupos, seguida pelos destilados entre os casos e cerveja entre os controles. O consumo regular e moderado de álcool foi associado com uma diminuição na probabilidade de ocorrência de leucoplasia. Tal ação preventiva foi atribuída ao vinho. Inversamente, as bebidas destiladas foram associadas a um aumento no risco de leucoplasia, enquanto os efeitos moderados da cerveja não foram estatisticamente significantes. Ademais, entre os que consumiam vinho regularmente, o seu uso moderado foi capaz de neutralizar a atividade promotora relatada de leucoplasia daqueles que fumavam mais de 20

cigarros diariamente. Os autores consideraram que o componente responsável por tal efeito seria os polifenóis (quercetina, resveratrol, antocianina e tanino), que são encontrados em altas concentrações nos vinhos tintos, com um alto efeito antioxidante.

Com relação às lesões eritroplásicas, um estudo conduzido em Kerala na Índia para rastreamento de câncer bucal, encontrou uma associação estatisticamente significativa entre o consumo de álcool e 100 pacientes com eritroplasia quando comparados com 47.773 controles livres de qualquer tipo de lesão bucal (Sankaranarayanan *et al*, 2000). Uma associação dose-resposta foi sugerida tanto para a quantidade (doses por dia) quanto para a duração do hábito de etilismo (em anos) com relação ao risco de eritroplasia, independentemente do uso do tabaco.

2.2.3 Papilomavírus Humano (HPV)

Tem sido observado que uma proporção substancial de cânceres da cabeça e pescoço não pode ser atribuída aos fatores de risco tradicionais como o fumo do tabaco e o consumo de bebidas alcoólicas. Tais casos têm sido caracterizados por ocorrer particularmente na cavidade bucal, entre mulheres e em pacientes jovens (Hashibe *et al.*, 2009). Assim, é possível que agentes microbianos possam ser considerados como agentes etiológicos alternativos nesses pacientes (Scully, 2005). Dentre os microrganismos acima relatados, o mais implicado como agente etiológico na carcinogênese dos carcinomas espinocelulares da região de cabeça e pescoço e da cavidade bucal, tem sido o HPV.

Os HPV são vírus DNA pequenos que podem induzir lesões hiperplásicas, papilomatosas, verrucosas na pele e na mucosa, incluindo a mucosa bucal, sendo portanto denominados de epiteliotrópicos. Mais de 120 genótipos já foram identificados. Alguns genótipos tais como do HPV-6 e HPV-11 são tipicamente associados com lesões tais como verrugas e papilomas e são, portanto denominadas benignas. No entanto, os chamados HPV de alto risco ou

oncogênicos, HPV-16 e HPV-18, têm sido definitivamente reconhecidos como sendo fortemente associados com o câncer ano-genital (cervical). Em pacientes com câncer, os HPV de alto risco podem ser encontrados integrados dentro do DNA do hospedeiro. O potencial oncogênico dos HPV de alto risco tem sido atribuído a sua habilidade de inserir fragmentos específicos do seu DNA (genes E6 e E7) dentro do genoma celular do hospedeiro. Como resultado dessa integração, as oncoproteínas E6 e E7 inativam as várias funções das proteínas supressoras de tumor, p53 e pRb, levando a defeitos na apoptose, no mecanismo de reparo do DNA, regulação do ciclo celular e finalmente a imortalização da célula, induzindo e mantendo um fenótipo maligno (Herrero *et al.*, 2003; Scully, 2005; Campisi e Giovannelli, 2009). A infecção genital com os HPV de alto risco tem aparecido como a causa de virtualmente todos os casos de neoplasia cervical e provavelmente estão por trás do desenvolvimento de uma proporção substancial de carcinomas da vulva, vagina, ânus e pênis (Schwartz *et al.*, 1998).

Segundo Scully (2005), o HPV tem sido detectado na cavidade bucal em cerca de 5% dos adolescentes e entre 1% e 60% dos adultos saudáveis e pode ser um comensal bucal comum. Seu DNA tem sido demonstrado nos tecidos normais das tonsilas e mucosa bucal e anticorpos contra o HPV também foram encontrados na saliva, sangue periférico e nas células epiteliais descamadas da mucosa bucal em pacientes saudáveis. No entanto, ainda segundo esse autor, o papel do HPV com o desenvolvimento dos carcinomas de cabeça e pescoço e da cavidade bucal permanece controverso. Essa controvérsia relaciona-se principalmente com uma taxa de detecção altamente variável do HPV nos tumores, o que poderia ser explicado pela sensibilidade das diferentes técnicas para detecção empregadas, o tipo de espécime adquirido e sua manipulação, a população estudada (fatores de risco tradicionais) e também com a região anatômica examinada (diferentes regiões anatômicas podem ter agentes etiológicos distintos – lábio, tonsila, base de língua). Ademais, regiões específicas do trato aerodigestivo superior, tais como a junção do epitélio escamoso com o colunar no nível das criptas tonsilares e da glote, revelam uma grande

susceptibilidade ao HPV devido à exposição das células basais, e este também é o caso com a área epitelial metaplásica no cervix uterino (Campisi e Giovanelli, 2009).

Muito embora a transmissão do HPV para as distintas regiões anatômicas da mucosa da região de cabeça e pescoço não tenha sido totalmente esclarecida, várias teorias têm sido propostas, incluindo a transmissão perinatal, a autoinfecção a partir do contato orogenital pelas mãos e a transmissão sexual pelo contato orogenital (Campisi e Giovanelli, 2009). No entanto, vários trabalhos têm demonstrado que a infecção pelo HPV está fortemente relacionada com CEC de orofaringe, especificamente os cânceres de tonsilas e base de língua. O tipo de DNA predominante é o tipo de alto risco HPV-16 tanto no tecido tumoral como também nas células epiteliais esfoliadas da cavidade bucal. Afeta principalmente indivíduos mais jovens e do gênero masculino (Mackaig, Ralph e Baric, 1998; Schwartz *et al.*, 1998; Smith *et al.* 2004; Chocolatewala e Chaturvedi, 2009; Scully e Bagan, 2009). Também foi observado uma associação entre o HPV de alto risco com indivíduos com idade precoce no primeiro ato sexual, com um maior número de parceiros sexuais durante a vida, e que tinham praticado sexo orogenital ou anogenital (Schwartz *et al.*, 1998; Herrero *et al.*, 2003; Smith *et al.* 2004; Anaya-Saavedra *et al.*, 2008; Chaudahary *et al.*, 2009; Scully e Bagan, 2009).

Evidência para o papel do HPV nas DPM é contraditória. Sand *et al.* (2000), avaliaram a infecção pelo HPV em biópsias de diferentes lesões bucais (CEC bucal, leucoplasia e líquen plano), de 53 pacientes e de 12 controles saudáveis por meio de PCR especificamente para os genótipos HPV-6/11, 16 e 18. Das 7 leucoplasias, 2 foram positivas para o HPV-16 e HPV-6. No entanto, nenhum dos 12 pacientes controles foi positivo para qualquer dos tipos de HPV pesquisado. Os autores concluíram que apesar de ter havido uma associação entre a infecção pelo HPV e as lesões bucais uma influência patogênica não pode ser estabelecida. Um estudo transversal que examinou a prevalência do HPV no líquen plano bucal e nas leucoplasias bucais comparado com controles saudáveis demonstrou DNA do HPV em 12 (17,6%) de 68 amostras de leucoplasia e em 14

(19,7%) de 71 casos de líquen plano (Campisi *et al.*, 2004). O genótipo do HPV-18 foi o mais comumente encontrado tanto para as lesões leucoplásicas quanto para as do líquen plano (9/12 e 10/14, respectivamente) seguido pelo HPV-16 (2/12 e 2/14), HPV-33 (1/12 para leucoplasia), HPV-31 (1/14 para o líquen plano) e HPV-6 (1/14 para o líquen plano). Apesar de ter sido mais frequente nas leucoplasias homogêneas do que nas não homogêneas, não existiu associação estatística entre os dois subtipos de leucoplasias. Também foi encontrada uma correlação positiva com o uso do tabaco. Os autores concluíram que apesar de ter sido encontrado um risco aumentado de infecção para o HPV nas leucoplasias, não foi possível prever a possibilidade de infecção pelo HPV a partir das características clínicas das lesões estudadas. Outro estudo avaliou a incidência de infecção pelo HPV em várias lesões da cavidade bucal (leucoplasia, papiloma escamoso, várias formas de estomatite, líquen plano e síndrome da ardência bucal) e em 10 indivíduos saudáveis (Cianfriglia *et al.*, 2006). Os autores encontraram que somente as leucoplasias e os papilomas estavam associados com infecção pelo HPV.

Por fim, a evidência de infecção pelo HPV, juntamente com uma relação clonal entre o HPV e o tumor, como demonstrado pela integração do vírus com o genoma da célula do hospedeiro, tem sido um argumento sustentado de que o HPV não seja apenas um mero invasor secundário, mas sim tenha um papel relevante no desenvolvimento na carcinogênese. Ademais, a identificação de genes transformadores do HPV tais como o E6 e o E7 nos CEC bucais sustentam um papel oncogênico para o HPV (Scully, 2005).

2.2.4 Higiene Bucal e Fatores Dentários

Uma higiene bucal deficiente e uma dentição comprometida (restaurações deficientes, dentes com pontas agudas cortantes e próteses dentárias mal adaptadas) têm sido implicadas como fatores de risco para o desenvolvimento do CEC da cavidade bucal. É provável que a irritação crônica possa facilitar a exposição a carcinógenos tais como tabaco e álcool, atuando dessa forma como

cofator para indivíduos de alto risco (Warnakulasuriya, 2009). Micro-organismos bucais também podem atuar como um cofator para o desenvolvimento do CEC em usuários crônicos de bebidas alcoólicas uma vez que esses micro-organismos, principalmente aeróbios, facilitam a metabolização do etanol em acetoaldeído na cavidade bucal (Figuero-Ruiz *et al.*, 2004).

Lockhart, Norris e Pullian (1998) investigaram a influência de fatores dentários e outros fatores locais na gênese do CEC da cavidade bucal em 99 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, sendo 28 pacientes com lesões intrabucais (grupo de estudo) e 71 com lesões extra-bucais (grupo controle). A História dental completa incluindo a frequência de cuidados dentários e o uso de próteses totais ou parciais foi obtida dos pacientes. Somente foram considerados no estudo lesões em sítios intrabucais como trígono retromolar/rebordo alveolar, borda lateral da língua e região anterior ou lateral do assoalho bucal. Os autores encontraram 72 homens e 27 mulheres com uma média de idade de 61 anos (17-79). História de uso do tabaco estava presente em 88 pacientes (89%). Todas as lesões do grupo intrabucal eram adjacentes a dentes ou próteses. Setenta por cento dos pacientes tinham prótese total, prótese parcial ou ambas, e 58% tinham um ou mais dentes naturais. No entanto, todos os 28 casos de lesões intrabucais se desenvolveram em áreas em contato com dentes ou próteses. Todas as 10 lesões de língua se desenvolveram na borda lateral sendo que 5 eram adjacentes a próteses totais superiores e inferiores e 5 adjacentes a dentes naturais. Das 12 lesões que se desenvolveram na região de trígono retromolar, 8 (66%) se originaram abaixo de próteses inferiores. As 6 lesões presentes em assoalho bucal ocorreram em áreas próximas as bordas das próteses inferiores. Não existiu diferença estatisticamente significativa entre o sítio primário do tumor e a condição de saúde bucal dos pacientes avaliados. Apesar desse estudo não mencionar o estado de conservação dos dentes e sua relação com a ocorrência de trauma aos tecidos adjacentes, os autores concluíram que os indivíduos dentro do grupo de risco devem ser acompanhados cuidadosamente para o desenvolvimento de irritações crônicas a partir de dentes ou próteses dentárias mal adaptadas.

Outro estudo caso-controle investigou a relação entre saúde dental e o câncer bucal (Velly *et al.*, 1998). Os autores relataram que a maioria dos casos ocorreu no gênero masculino (88%) e quase dois terços tinham 55 anos de idade. Quanto à distribuição anatômica, 306 ocorreram na boca, 217 na faringe e 194 na laringe. As regiões anatômicas da cavidade bucal mais afetadas foram a língua (141 casos), assoalho bucal (56 casos), gengiva (32 casos) e outras partes da cavidade bucal (77 casos). No entanto, diferentemente do trabalho anterior, nesse estudo foi observado que a presença de dentes fraturados não era um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de boca. Porém, uma higiene bucal pobre devido a escovações infrequentes dos dentes, menos do que uma vez ao dia, e a presença de úlceras causadas por próteses totais ou parciais mal adaptadas eram fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de boca, sendo o risco mais elevado para o CEC de língua. Por fim, os autores especularam que o aumento no risco de câncer bucal devido à má higiene bucal pode ter sido causada pela persistência no local de carcinógenos oriundos tanto do tabaco quanto de produtos químicos e mesmo biológicos que não foram removidos ou diluídos durante a higienização dos dentes e da cavidade bucal. No entanto, um recente estudo retrospectivo em 406 pacientes (grupo de CEC bucal, grupo de DPM e grupo controle) de ambos os gêneros, com idades entre 18 e 80 anos, avaliou a influência do trauma crônico produzido por defeitos dentários, próteses mal adaptadas e hábitos para funcionais com relação à DPM e o câncer bucal (Piemonti, Lazos e Brunotto, 2010). Os autores encontraram que 11,1% dos casos correspondiam a CEC, 16,7% correspondiam a DPM e 72,2% representavam lesões outras que não CEC ou DPM. Uma associação entre trauma crônico da mucosa bucal e o câncer foi encontrada em 75,5% dos pacientes com CEC da cavidade bucal, embora os pacientes com DPM e o grupo controle exibissem valores bem abaixo (8,8% e 31% respectivamente). Os autores concluíram que o trauma crônico sobre a mucosa bucal pode estar relacionado com a carcinogênese. Ademais, lesões claramente associadas ao trauma, principalmente as úlceras traumáticas crônicas, deveriam ter o mesmo protocolo de

acompanhamento que as DPM, e também para aqueles pacientes com exposição aos fatores de risco tradicionais.

Quanto ao fato de uma pobre higiene bucal estar relacionada com um maior risco para o desenvolvimento do câncer de boca, a microbiota da cavidade bucal pode desempenhar um papel fundamental nesse processo, uma vez que ela pode converter o etanol oriundo de bebidas alcoólicas em acetaldeído que possui potencial carcinogênico (Figuro-Ruiz, 2004). Homann *et al.* (1997), por meio de um estudo *in vivo*, determinaram os níveis de acetaldeído na cavidade bucal de consumidores sociais de bebidas alcoólicas, e se o acetaldeído produzido era de origem bacteriana. Os resultados demonstraram que houve uma marcante produção de acetaldeído na saliva após a ingestão moderada de etanol (suco de laranja contendo uma solução de etanol absoluto a 10%) por um período de 20 minutos e que essa produção foi variável entre os voluntários participantes. Além disso, a produção de acetaldeído *in vivo* foi significativamente reduzida após o uso de um bochecho de clorexidina por um período de 3 dias. Os autores concluíram que essa produção de acetaldeído foi devido à microflora da cavidade bucal e que a sua formação na saliva pode ser uma explicação para o efeito do etanol na formação tumorigênica no trato gastrointestinal superior. Ademais, os achados também poderiam respaldar os dados epidemiológicos de que uma pobre higiene bucal seja considerada como um fator de risco independente para o CEC da cavidade bucal.

Portanto, considera-se que a higiene dental deficiente e o trauma mecânico crônico produzido por próteses mal adaptadas e dentes fraturados sejam mais fatores modificadores do que iniciadores do câncer bucal.

2.2.5 Dieta

A influência dos hábitos alimentares sobre o risco do CEC da cavidade bucal tem sido avaliado em vários estudos. Existe evidência cada vez maior indicando uma correlação positiva entre a baixa ingestão de vegetais e frutas frescas e o aumento no risco de câncer da cavidade bucal (Johnson, 2001;

Petersen, 2008; Warnakulasuriya, 2009). Negri *et al* (1993) relataram que a maioria dos casos de CEC da cavidade bucal encontravam-se na categoria de baixa ingestão de β -caroteno (frutas e vegetais frescos), e que o grupo controle estava na categoria de alta ingestão. Este padrão de comportamento foi considerado como responsável por um risco atribuível de 24% para o câncer bucal não relacionado com tabaco e ou álcool. No entanto, alertam que esse resultado deve ser interpretado com cuidado, devido ao pequeno número de itens alimentares coletados e também por não saberem quais componentes da dieta rica em alimentos de origem vegetal oferecem proteção contra o CEC. Outro estudo caso-controle de base hospitalar realizado em São Paulo tentou equacionar a questão dos componentes nutricionais (Marchioni *et al.*, 2007). Para isso, os autores basearam sua análise em um inquérito dietético que avaliou o risco de câncer bucal associado ao consumo de grupos de alimentos: prudentes (vegetais, frutas, queijos e aves), tradicional (arroz e massas, leguminosas e carne), lanches (pão, manteiga, enlatados, queijos e doces) e monótono (alimentos não relacionados a frutas, vegetais ou qualquer um dos outros grupos alimentares). Os autores observaram que o padrão definido como tradicional caracterizado pelo consumo de arroz, feijão e carne, estava inversamente associado com o CEC bucal de uma forma independente (OR=0,51). Já o grupo monótono caracterizado por uma baixa ingestão de frutas e vegetais, estava associado com um alto risco para o câncer bucal (OR=1,78). Porém, a alta ingestão de frutas e vegetais verdes (padrão prudente), não promoveu uma redução no risco de desenvolvimento do câncer bucal (OR=1,05).

Em um recente estudo caso-controle de base hospitalar realizado no Rio de Janeiro usando a mesma metodologia do estudo anterior, também avaliou a influência dos padrões dietéticos em relação ao risco de câncer bucal e de faringe (Toledo *et al.*, 2010). Porém, nesse trabalho os autores observaram uma associação inversa com o câncer bucal para os padrões dietéticos prudentes e tradicionais (OR=0,44 e OR=0,53, respectivamente). O padrão lanche mostrou uma associação positiva com o câncer bucal (OR=1,25) porém não significativa

estatisticamente. Os autores sugerem que além da proteção tradicional associada à ingestão de vegetais e frutas, a dieta a base de arroz e feijão pode oferecer proteção contra o câncer bucal.

Petridou *et al.* (2002), querendo avaliar o motivo pelo qual a população grega apresenta baixas taxas de incidência e mortalidade relativos ao câncer bucal, conduziram um estudo de caso-controle de base hospitalar para explorar a etiologia nutricional no desenvolvimento do câncer de boca, uma vez que os hábitos de fumo do cigarro e consumo de vinho e destilados são comuns naquela população. Participaram do estudo 106 pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma espinocelular e 106 controles. Os autores encontraram que o fumo do tabaco e o consumo de álcool estavam relacionados positivamente com risco de câncer bucal. Houve uma fraca relação inversa, estatisticamente insignificante entre a higiene bucal e o risco de câncer bucal. Existiu evidência estatisticamente significativa de que o consumo de cereais, frutas, laticínios e azeite estavam inversamente associados com o risco de câncer bucal. No entanto, com relação ao consumo de carne e seus derivados, existiu evidência de uma associação positiva com o risco de câncer de boca. Também houve uma forte e significativa evidência que micronutrientes como riboflavina, magnésio e ferro (este em menor proporção) estavam inversamente relacionados com CEC bucal. Porém, o consumo de vegetais não demonstrou relação positiva inversa ao risco de CEC. Os autores concluíram que esse padrão alimentar do povo grego poderia em parte explicar as baixas taxas de incidência e mortalidade por CEC bucal na Grécia.

Lucenteforte *et al.* (2009) em uma extensa revisão compilaram dados sobre os fatores dietéticos e o risco de câncer de boca e orofaringe. Para isso, foram utilizados dados de seis estudos coorte e de aproximadamente 40 estudos caso-controle. Os resultados indicaram que uma alta ingestão de frutas e vegetais estava inversamente relacionada com o risco de câncer de boca e faringe. O risco relativo compilado para o alto consumo de vegetais foi de 0,65 em três estudos coorte e de 0,52 em dezoito estudos caso-controle. O risco relativo correspondente para o alto consumo de frutas foi de 0,78 e 0,55. Os autores

acreditam que esse efeito benéfico tenha relação com vários micronutrientes, bem como flavonoides, polifenóis e fibras, que agiriam no trato digestivo por meio de efeitos antioxidantes e por meio de ligação ou diluição de carcinógenos. Também foi observado que os grãos integrais em comparação com os refinados, exerceram um efeito favorável relacionado com o risco de câncer de boca, provavelmente devido à presença de vários micronutrientes e outros componentes que também estão presentes nas frutas e vegetais, tais como vitaminas antioxidantes e polifenóis. O consumo de carne foi relacionado com um aumento no risco de câncer de boca e faringe em alguns estudos, provavelmente devido à presença de gorduras e colesterol, mas outros nutrientes também podem estar envolvidos tais como aminas heterocíclicas, que resultam do cozimento dos alimentos. Por fim, considerou-se que o peixe tenha um papel benéfico com relação ao câncer bucal e de faringe, possivelmente devido às altas concentrações de ômega-3. Os autores consideraram que somente o consumo de vegetais e frutas tem uma relação consistente com o câncer de boca e faringe, com cerca de 20% a 25% dessas malignidades atribuíveis a sua baixa ingestão.

2.3 Características Clínicas

2.3.1 Carcinoma Espinocelular

A lesão fundamental e mais característica do carcinoma espinocelular bucal é uma úlcera com bordas elevadas, ocorrendo principalmente na borda lateral e ventre de língua e assoalho bucal, com a maioria dos pacientes apresentando lesões em estádios avançados e sintomáticas. Porém, nos estágios iniciais as lesões de CEC da cavidade bucal e orofaringe, são frequentemente assintomáticas. Os principais sinais e sintomas são dificuldade de mastigação, deglutição, fonação, dor, mau cheiro, sangramento, perda de peso e tumefações na região do pescoço (Johnson *et al.*, 2005). Porém, Scully e Felix (2006), relataram que o carcinoma espinocelular pode ter uma apresentação clínica variada, podendo ser observado as seguintes características:

- Úlcera ou massa endurecida com infiltração firme sob a mucosa;
- Lesão avermelhada (eritroplasia);
- Úlcera granular fissurada ou com margens exofíticas elevadas;
- Lesão branca (leucoplasia);
- Placa branco-avermelhada (eritroleucoplasia);
- Alvéolo que não cicatriza após a exodontia;
- Linfonodo cervical aumentado, endurecido e fixo e
- Geralmente possui crescimento lento e assintomático.

O CEC da cavidade bucal deve ser considerado quando uma ou mais dessas lesões se encontrarem presentes por um período maior do que 3 semanas sem apresentar cicatrização. É importante também estar atento para o aparecimento de um segundo CEC primário, que pode ocorrer em qualquer local do trato aerodigestivo superior numa proporção de 10 a 35% desses pacientes (Van Oijen e Slootweg, 2000).

Quanto à localização, a região intrabucal mais acometida é a língua na sua superfície lateral posterior e ventral, seguido do assoalho da boca, gengiva, palato e outras áreas não especificadas (Doobaree *et al.*, 2009). No entanto, o carcinoma espinocelular pode aparecer em qualquer região da cavidade bucal, refletindo variações geográficas quanto à exposição aos fatores de risco nas quais os pacientes são expostos (Johnson *et al.*, 2005). Contudo, Kademani *et al.* (2005), em um estudo retrospectivo de 225 pacientes com carcinoma espinocelular da cavidade bucal, observaram a seguinte distribuição por localização primária do tumor: língua (73 casos), assoalho da boca (40 casos), gengiva superior (31 casos), trígono retromolar (27 casos), mucosa jugal (19 casos), palato (13 casos), gengiva inferior (12 casos) e três tumores em localização não específica.

Com relação ao carcinoma espinocelular do vermelhão dos lábios, estes são considerados à parte, devido a sua localização permitir fácil identificação e diagnóstico, apresentarem comportamento biológico menos agressivo com poucas metástases para linfonodos regionais, crescimento lento e tratamento mais fácil e rápido. Além disso, os fatores de risco também são diferentes entre o CEC

intrabucal e do vermelhão dos lábios. Nesse último, a exposição crônica a luz ultravioleta do sol é o fator mais importante para o desenvolvimento. Representam de 25% a 30% de todos os cânceres bucais. Quase 90% das lesões estão localizadas no lábio inferior. Aparecem com mais frequência em pessoas de pele clara entre os 50 e 70 anos de idade e afetam mais os homens do que as mulheres. Setenta por cento dos indivíduos afetados trabalham ao ar livre. Está normalmente associado à queilite actínica, uma lesão potencialmente maligna. As lesões originam-se no vermelhão do lábio, e normalmente, aparecem sob a forma de uma úlcera crônica endurecida e rígida, exsudativa e com crosta que não cicatriza, ou como uma lesão exoftica, que, ocasionalmente, possui natureza verrucosa. A maioria dos pacientes toma conhecimento da lesão 12 a 16 meses antes de ser feito o diagnóstico (Neville *et. al.*, 2004; Scully e Felix, 2006; Regezi, Sciubba e Jordan, 2008).

2.3.2 Desordens Potencialmente Malignas

Um seminário coordenado pelo Centro de Colaboração da Organização Mundial de Saúde para o Câncer Bucal e Pré-câncer relacionado às desordens potencialmente malignas da cavidade bucal foi discutido por um grupo de especialistas. Os resultados e conceitos emitidos por esse Grupo de Trabalho foram apresentados em uma série de artigos (Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal, 2007; Napier e Speight 2008, Lodi e Porter, 2008; Warnakulasuriya *et al.*, 2008). O primeiro desses artigos emitiu conceitos sobre terminologia, definições e classificação do pré-câncer bucal, os quais se encontram abaixo resumidos (Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal, 2007).

1. O conceito de denotar algumas lesões da mucosa bucal como “pré-cancerosa” é baseada nas seguintes evidências:
 - Em estudos longitudinais, áreas de tecido com certas alterações na aparência clínica identificadas em uma primeira avaliação como pré-cancerosas tem sofrido transformação maligna durante um período de acompanhamento;

- Algumas dessas alterações, particularmente manchas vermelhas e brancas, são observadas como coexistindo nas margens visíveis de um carcinoma espinocelular;
 - Uma proporção dessas lesões podem compartilhar alterações morfológicas e citológicas observadas em malignidades epiteliais, mas sem franca invasão e;
 - Algumas das alterações cromossômicas, genômicas e moleculares encontradas em cânceres da cavidade bucal francamente invasivos são detectadas nessas presuntivas fases pré-cancerosas ou pré-malignas.
2. Os termos pré-câncer, lesões precursoras, lesões pré-malignas, neoplasia intraepitelial e lesões potencialmente malignas, têm sido amplamente utilizados para descrever apresentações clínicas que têm o potencial de se tornar um câncer. Eles sustentam o conceito de desenvolvimento do câncer em um processo de duas ou múltiplas etapas, mas é improvável que exista uma uniformidade nesse caminho em pacientes individuais ou no comportamento tecidual.
 3. Portanto, o termo “desordens potencialmente malignas” foi recomendado, uma vez que ele considera que nem todas as lesões descritas sob este termo podem se transformar em câncer, mas que existe especialmente um grupo de alterações morfológicas dentre as quais algumas podem ter um potencial aumentado para transformação maligna. Desordens potencialmente malignas da mucosa bucal também são indicadores de risco para prováveis malignidades no futuro em qualquer região da mucosa bucal, inclusive em locais de aparência clinicamente normal, e não somente na área comprometida.
 4. O Grupo de Trabalho também não considerou mais subdividir o pré-câncer em lesão pré-cancerosa e condição pré-cancerosa. O primeiro termo referia-se a um tecido alterado morfolologicamente no qual o câncer bucal é mais provável de ocorrer do que a sua contraparte aparentemente normal. O segundo seria um estado generalizado associado com um risco

significativamente maior de câncer. Desde então, considerava-se que a origem de uma malignidade na boca deveria corresponder com o local do pré-câncer em um paciente sabidamente possuidor uma lesão pré-cancerosa. Por outro lado, em uma condição pré-cancerosa, o câncer poderia crescer em qualquer sítio anatômico da boca ou faringe. Sabe-se agora que mesmo em uma mucosa de aparência clinicamente normal em um paciente portador de uma lesão pré-cancerosa, pode haver displasia no sítio anatômico contralateral ou aberrações moleculares em outros locais da mucosa bucal sugestivos de um caminho para transformação maligna, e que o câncer pode subsequentemente crescer em um tecido aparentemente normal. Assim o consenso do Grupo de Trabalho atual é referir-se a todas as apresentações clínicas que carregam um risco para o desenvolvimento do câncer como desordens potencialmente malignas de modo a refletir uma ampla distribuição anatômica.

5. As desordens potencialmente malignas consideradas de interesse foram leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasia, lesão do palato devido ao fumo invertido do cigarro, fibrose submucosa oral, queilite actínica, líquen plano bucal, lúpus eritematoso discóide e desordens hereditárias como disceratose congênita e epidermólise bolhosa. Porém, no segundo artigo da série publicado, Napier e Speight (2008) concentram a sua revisão sobre leucoplasia e eritroplasia, por considerar que exceto em restritas localizações geográficas, as outras desordens listadas acima contribuem pouco tanto para o estigma do pré-câncer quanto para a incidência do carcinoma espinocelular bucal.
- Leucoplasia – Em 1978 o Centro de Colaboração da Organização Mundial de Saúde para lesões pré-cancerosas, definiu leucoplasia bucal como *“uma mancha ou placa branca que não pode ser caracterizada clínica ou histopatologicamente como qualquer outra doença”*. O grupo atual resolveu alterar a definição da OMS de 1978 para: *“O termo leucoplasia deve ser usado para reconhecer placas brancas de questionáveis riscos tendo-se*

excluído outras doenças ou desordens conhecidas que não carregam um risco aumentado para o câncer”. Ademais a leucoplasia é um termo clínico e não tem uma característica histológica específica. Ela pode mostrar atrofia ou hiperplasia (acantose) e pode ou não ter displasia epitelial aparente. A displasia epitelial bucal não têm aparência clínica específica e o termo não deve ser usado como um descritor clínico para uma lesão branca. Tem um padrão de comportamento variável, mas com uma tendência que pode ser avaliada para transformação maligna.

- Eritroplasia: O grupo atual manteve a definição da OMS de 1978: “uma mancha vermelha que não pode ser caracterizada clinicamente ou histopatologicamente como qualquer outra doença definida” (World Health Organization, 1978).

Com relação às características clínicas das leucoplasias, Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal (2007), classificam as leucoplasias em homogêneas e não homogêneas. A distinção é realizada exclusivamente pelos aspectos clínicos, baseados na cor superficial e nas características morfológicas, e pode ter alguma influência sobre o prognóstico. As lesões homogêneas são uniformemente planas, delgadas exibindo fendas rasas na superfície de queratina. O risco de transformação maligna é relativamente baixo. Por outro lado, as lesões não homogêneas apresentam um risco muito maior de transformação maligna, e podem apresentar-se clinicamente com vários aspectos:

- Leucoplasia não homogênea salpicada: apresenta-se como uma lesão mista, branca e vermelha, mas predominantemente de coloração branca;
- Leucoplasia não-homogênea nodular: pequenos crescimentos polipoides, vermelhos arredondados ou com excrescências brancas;
- Leucoplasia não homogênea verrucosa: superfície de aparência enrugada ou corrugada;
- Leucoplasia verrucosa proliferativa: é considerado um subtipo de leucoplasia verrucosa e se apresenta como múltiplas áreas leucoplásicas simultâneas. É observada em pacientes mais idosos, do gênero feminino e

que habitualmente não possuem fatores de risco tradicionais para o CEC. Geralmente é resistente ao tratamento e tem alto grau de transformação maligna.

O consenso do Grupo de Trabalho da OMS considera que a divisão entre leucoplasias homogêneas e não homogêneas é impreciso e de valor limitado. Entretanto, as lesões com um aspecto misto com placas brancas e vermelhas devem ser reconhecidas como tendo um alto risco, e devem ser denominadas de eritroleucoplasias (Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal, 2007; Napier e Speight, 2008; Scully, 2009).

A proporção de leucoplasias que irão se transformar em CEC da cavidade bucal no período de um ano varia entre 1% e 2% (Napier e Speight, 2008, van der Waal, 2010). Fatores relacionados com o aumento da probabilidade de transformação maligna das leucoplasias em CEC podem ser divididos naqueles relacionados com a lesão e com o paciente. Pacientes idosos, particularmente mulheres (com uma história de longa duração das lesões), são de maior risco do que pacientes jovens, e aqueles que nunca fumaram cigarro são paradoxalmente de maior risco do que os fumantes (Napier e Speight, 2008). Fatores relacionados com a lesão incluem a região anatômica, a aparência clínica e a presença de displasia. As lesões da língua, assoalho bucal e complexo palato mole/região retromolar têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver um CEC do que as lesões da mucosa jugal, palato duro ou gengiva (Napier e Speight, 2008; Scully 2009). Embora a maioria das lesões que se transformam em CEC sejam de lesões não-homogêneas, as lesões homogêneas podem sofrer tal transformação. Além dessas características lesões grandes e de longa duração parecem estar mais propensas a uma evolução maligna. As malignidades podem se desenvolver no local de uma leucoplasia pré-existente, mas também podem ocorrer em qualquer outro local da cavidade bucal ou do trato aerodigestivo superior (Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal, 2007; Napier e Speight, 2008; Lodi e Porter, 2008; van der Waal, 2010). Além desses fatores de risco, a presença de displasia epitelial, frequentemente relacionada com os subtipos não homogêneo e eritroplásico, é em

geral considerado como o indicador mais importante para a transformação maligna. A análise da ploidia do DNA do epitélio leucoplásico pode ter algum valor prognóstico, com os casos de aneuploidia aparentemente carregando um aumento de progressão maligna (van der Waal, 2010).

Segundo o entendimento de Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal (2007), o diagnóstico provisório de leucoplasia é feito quando uma lesão predominantemente branca ao exame clínico não pode ser claramente diagnosticada como qualquer outra doença ou desordem da mucosa bucal. Nesse caso, uma biópsia é mandatória. O diagnóstico definitivo é feito quando qualquer outra causa etiológica, que não seja o uso do tabaco, tenha sido excluída e histopatologicamente não seja confirmada como qualquer outra desordem específica. Portanto, esses autores apresentam uma série de outras desordens com características clínicas semelhantes que devem ser descartadas, como procedimento para diagnóstico (tabela 1). Além disso, os autores também propuseram um diagrama para ajudar no reconhecimento da leucoplasia bucal como apresentado na figura 1. Após a biópsia, se nenhuma outra desordem é confirmada, a lesão é caracterizada como leucoplasia com ou sem displasia.

Como as características clínicas e sintomas não são suficientes para prever o potencial de transformação maligna das leucoplasias bucais, a biópsia deverá ser realizada para que através da microscopia a presença de uma possível displasia seja detectada (Scully, 2009). Embora somente uma pequena parcela das lesões leucoplásicas apresentem displasias ao exame microscópico, este ainda é considerado o mais forte fator de previsão para uma futura transformação maligna em um carcinoma espinocelular bucal (Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal, 2007). Assim, a biópsia geralmente é obrigatória quando a leucoplasia apresenta-se da seguinte forma:

- Pacientes com história ou câncer de cabeça e pescoço;
- Áreas de alto risco como assoalho bucal e língua;
- Lesões com sintomas e
- Sem fatores etiológicos evidentes

Vários tipos de tratamento têm sido propostos para as leucoplasias bucais. Os principais são tratamento cirúrgico (bisturi convencional, laser e crio cirurgia), não cirúrgico, medicamentoso ou quimioprevenção e somente a observação (Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal, 2007). No entanto, nenhuma dessas terapias tem sido capaz de impedir as taxas de recorrências, e nem a evolução de uma leucoplasia para um carcinoma espinocelular (Lodi e Porter, 2008). Apesar disso, as modalidades de tratamento mais comumente utilizadas são a excisão cirúrgica ou a terapia com laser de dióxido de carbono (van der Waal, 2010).

Segundo van der Waal (2010), embora não seja comprovado cientificamente que qualquer tipo de tratamento acima mencionado, previna um possível futuro desenvolvimento de um CEC, na prática parece seguro tratar todas as lesões leucoplásicas, independentemente da presença de uma displasia epitelial.

Tabela 1* - Desordens de exclusão para o diagnóstico da leucoplasia bucal

Desordens	Características diagnósticas	Biópsia
Nevo Branco esponjoso	Observado precocemente na vida, história familiar, envolve grandes áreas, mucosa genital pode estar afetada	Não indicada
Queratose friccional	História de trauma, principalmente na superfície oclusal, com uma causa etiológica aparente; reversível com remoção da causa.	Deve ser realizada se persistir após eliminação da causa particularmente em usuários de tabaco
<i>Morsicatio buccarum</i>	Habitualmente nas bochechas- hábito conhecido de morder os lábios, fragmentos esbranquiçados irregulares com linha rugosa grosseira	Não indicada
Injúria química	História conhecida; local da lesão corresponde à injúria; dolorosa; resolução rápida	Não indicada
Candidose pseudomembranosa aguda	Membrana esbranquiçada removível deixando uma superfície vermelha	Swab para cultura
Leucoedema	Mucosa jugal bilateral; pode desaparecer quando esticada, racial	não indicada
Líquen plano (tipo placa)	Outras formas de líquen plano (reticular) encontrados em associação	Indicada
Reação liquenóide	História de medicamentos; restauração de amálgama próximo a lesão	Indicada
Lúpus eritematoso discóide	Lesão circunscrita com eritema central, com linhas brancas irradiadas.	Indicada
Doença do enxerto contra o hospedeiro	História conhecida	não indicada
Leucoplasia pilosa	Queratose da língua bilateral	Indicada
Leucoqueratose nicotínica no palato	História de tabagismo	não indicada

*Fonte: Adaptado de Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal, 2007.

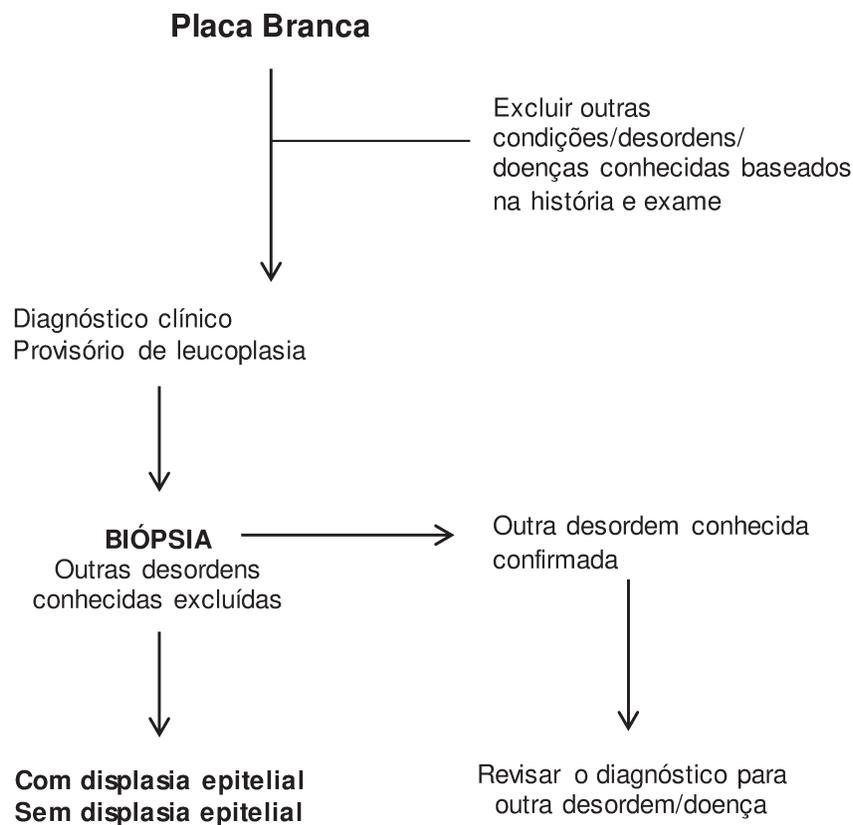


Figura 1. Diagrama esquemático mostrando os passos no diagnóstico da leucoplasia bucal (Adaptado de Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal, 2007).

Quanto as eritroplasias, essas se apresentam clinicamente como mancha vermelha plana ou mesmo rebaixada em relação ao nível da mucosa adjacente normal. Pode haver uma mistura de áreas brancas e vermelhas o que caracteriza a lesão como uma eritroleucoplasia (leucoplasia não-homogênea) (van der Waal, 2010). Segundo Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal (2007) as seguintes manchas e placas vermelhas que ocorrem na mucosa bucal devem ser consideradas no diagnóstico diferencial das eritroplasias:

- Gengivite descamativa
- Líquen plano eritematoso
- Lúpus eritematoso discóide
- Penfigóide

- Reação de hipersensibilidade
- Doença de Reiter
- Candidose eritematosa
- Histoplasmose
- Hemangioma
- Sarcoma de Kaposi

Embora a maioria das eritroplasias seja assintomática, o tratamento sempre é cirúrgico, devido ao fato de histopatologicamente elas se apresentarem no mínimo com uma displasia intensa.

2.4. Características Histopatológicas

Histopatologicamente as lesões leucoplásicas podem se apresentar como uma hiperqueratose, displasia epitelial, carcinoma *in situ* ou carcinoma espinocelular (Johnson *et. al.*, 2005).

2.4.1 Displasia

Quando se observa microscopicamente uma alteração na arquitetura do epitélio acompanhada de uma atipia citológica (variação no tamanho e forma dos queratinócitos), aplica-se o termo displasia. O diagnóstico de displasia corresponde a natureza da lesão, significando que uma mucosa com displasia epitelial tem um risco aumentado para desenvolver um carcinoma quando comparado com uma mucosa normal. Ademais, por definição não existe evidências microscópicas de invasão (Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal, 2007).

Os critérios adotados pelo grupo de trabalho coordenado pela OMS foi publicado recentemente e engloba alterações citológicas e arquiteturais e são apresentadas abaixo (Tabela 3). Ainda segundo os autores, por convenção as displasias são divididas em leve, moderada e intensa.

Displasia leve: a alteração arquitetural encontra-se limitada ao terço inferior do epitélio, acompanhada de mínima atipia citológica.

Displasia Moderada: na displasia moderada, as alterações epiteliais estendem-se desde a camada basal até o terço médio da camada espinhosa. No entanto, o grau de atipia celular também é considerado. Assim, a presença de marcada atipia pode indicar que a lesão deverá ser categorizada como displasia intensa a despeito de não haver envolvimento do terço superior do epitélio. Contrariamente, lesões com características de atipia leve estendendo-se dentro do terço médio do epitélio podem ser categorizados como displasia leve.

Displasia intensa: o reconhecimento de uma displasia intensa inicia com mais de dois terços do epitélio mostrando alterações arquiteturais associadas à atipia citológica. Entretanto, alterações arquiteturais localizadas dentro do terço médio do epitélio com suficiente atipia citológica pode merecer uma categorização de displasia intensa.

Tabela 2* - Critérios para diagnóstico das displasias

Arquitetura	Citologia
Estratificação epitelial irregular	Variação anormal no tamanho do núcleo (anisonucleose)
Perda de polaridade das células basais	
Hiperplasia das células basais	Variação anormal na forma do núcleo (pleomorfismo nuclear)
Cristas epiteliais em forma de gota	
Aumento no número de figuras mitóticas	Variação anormal no tamanho das células (anisocitose)
Mitoses superficiais anormais	Variação anormal na forma das células (pleomorfismo celular)
Queratinização prematura de células individuais (disqueratose)	
Pérolas de queratina dentro das cristas epiteliais	Aumento na relação núcleo/citoplasma
	Tamanho nuclear aumentado
	Figuras mitóticas atípicas
	Aumento no número e tamanho do nucléolo
	Hipercromatismo

*Fonte: Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal, 2007.

Embora a maioria dos patologistas bucais reconheçam e aceitem os critérios apresentados para a categorização das displasias epiteliais, existe uma grande variabilidade, intra e entre patologistas, quanto a interpretação da presença e do grau de displasia epitelial. Dessa forma o Grupo de Trabalho considerou reduzir de quatro para duas as gradações quando relatando a presença ou ausência de displasia epitelial:

Baixo risco – ausência de displasia; displasia questionável; displasia leve.

Alto risco – displasia moderada; displasia intensa.

Os autores consideraram que se uma displasia leve é usada como ponto de corte para se decidir sobre a remoção cirúrgica ou não de uma lesão, o erro da gradação dentro desse contexto não seria relevante, além da possibilidade de se

poder reduzir significativamente a variabilidade, aumentando a concordância entre os patologistas.

2.4.2 Carcinoma *in situ*

Este conceito é utilizado quando toda a espessura do epitélio exibe alterações displásicas, acompanhado de pronunciada atipia celular, sem, no entanto, haver invasão do tecido conjuntivo subjacente (Johnson *et al.*, 2005). Porém, Warnakulasuriya *et al.* (2008), recomendam que para o diagnóstico de carcinoma *in situ*, toda a espessura ou quase toda espessura da camada celular viável deve apresentar anormalidades arquiteturais acompanhadas por pronunciada atipia citológica. Figuras de mitose atípicas e mitoses superficiais anormais são comumente encontradas nessas lesões.

2.4.3 Carcinoma Espinocelular

O critério histopatológico que distingue um câncer de uma lesão precursora é a invasão. No entanto, na prática diagnóstica o problema mais frequente é a de um preciso julgamento sobre quando os estágios iniciais de invasão dentro da lâmina própria estão presentes. Apesar da decisão do patologista sobre o início da invasão ser um julgamento subjetivo, características importantes oriundas de um epitélio displásico devem ser observadas e incluem: extensão da invasão epitelial; a presença de displasia (particularmente com a presença de anormalidades mitóticas); características da camada basal do epitélio; características da interface entre o epitélio e a lâmina própria; eosinofilia e queratinização precoce (Warnakulasuriya *et al.*, 2008). Assim, no carcinoma espinocelular essa invasão é reconhecida quando um crescimento exagerado de células promove o rompimento da lâmina própria do epitélio se estendendo ao tecido subjacente, geralmente acompanhado por reação do estroma. Invasão angiolinfática, do tecido muscular e perineural são sinais adicionais de malignidade (Johnson *et al.*, 2005).

Como considerável variação entre os tumores é observada com relação ao número de mitoses, pleomorfismo nuclear e a quantidade de queratinização, foi

criada uma graduação histopatológica, a qual se refere ao grau que um tumor se parece com seu tecido original, epitélio escamoso, e forma seu produto final, queratina (Neville *et al.*, 2004). Desta forma, os tumores podem ser classificados em grau 1 (bem diferenciados/baixo grau), grau 2 (moderadamente diferenciados/médio grau) e grau 3 (pouco diferenciados/alto grau). O uso da graduação histopatológica de um tumor a partir de um tecido biopsiado pode proporcionar informação adicional sobre seu comportamento biológico, e permitir uma abordagem terapêutica mais racional. Um estudo utilizando um sistema de graduação baseado no grau de queratinização, pleomorfismo nuclear, grau de mitoses e diferenciação escamosa, classificando os tumores como bem diferenciados (grau 1), moderadamente diferenciados (grau 2) ou pobremente diferenciados (grau 3), demonstrou que carcinomas espinocelulares pobremente diferenciados (grau 3) são mais propensos a apresentar metástases cervicais no momento do diagnóstico, ter maior probabilidade de possuir margens positivas durante a ressecção e que estão associados com redução da sobrevida do paciente quando comparados com tumores de grau 1 e 2 (Kademani *et al.* 2005). Por outro lado, Johnson *et al.* (2005), consideram que a maioria dos CEC são moderadamente diferenciados e que o grau de diferenciação tem, realmente, valor prognóstico limitado. Ademais o uso do grau de diferenciação histopatológica do tumor não é usado como guia para o tratamento, sendo o estadiamento clínico considerado como o fator mais importante para o prognóstico da doença (Regezi, Sciubba e Jordan, 2008; Neville *et al.*, 2009).

2.5. Métodos de Diagnóstico

A maioria dos cânceres da boca representam carcinoma espinocelular da mucosa bucal que frequentemente são precedidos por lesões potencialmente malignas clinicamente identificáveis. As lesões geralmente se apresentam como áreas leucoplásicas, eritroplásicas, eritroleucoplasias, ulcerações, ou como tumefações da cavidade bucal ou na região cervical devido à metástase (Macleod *et al.*, 2005). Portanto, qualquer uma dessas lesões que persistir por mais de três

semanas, principalmente em pacientes de alto risco, tais como homens com mais de 40 anos de idade que tenham hábitos de fumo do tabaco, consumo de bebidas alcoólicas e história prévia de CEC, devem ser suspeitos de apresentarem lesões malignas (Scully e Felix, 2006). Dessa forma, o primeiro passo para se chegar ao diagnóstico de uma lesão maligna ou potencialmente maligna deve começar com o exame físico do paciente e deve incluir a inspeção visual e palpação de toda superfície da mucosa bucal, do assoalho da boca e de toda a cadeia linfática da cabeça e pescoço. Pacientes edêntulos devem ser orientados sobre retornos para exames periódicos, pelo fato de poderem pensar que devido à ausência de dentes não necessitam de um acompanhamento regular feito pelo Cirurgião-Dentista. Qualquer fonte de irritação mecânica ou trauma, tais como bordas de dentes fraturados e dentaduras mal adaptadas devem ser removidos, de modo que áreas avermelhadas ou brancas próximas a essas regiões possam ser eliminadas (Siegel *et al.*, 2009).

O diagnóstico de lesões suspeitas ou que perdurem por mais de 3 semanas deve ser confirmado por biópsia, preferencialmente incisional, com a amostra do tecido sendo removida da área clínica mais suspeita, em espessura suficiente, evitando-se áreas necróticas. Em lesões eritroleucoplásicas, biópsias devem ser feitas nas áreas vermelhas visto que são mais propensas a apresentar displasias. No entanto, mais de uma área pode ser escolhida para a biópsia de modo a evitar atraso no diagnóstico, ansiedade e agravamento do quadro. Nos casos de pacientes com linfonodos cervicais aumentados e que apresentam um tumor primário óbvio da cavidade bucal ou da orofaringe, a biópsia será sempre realizada no sítio primário e não no linfonodo. No entanto, se um paciente apresenta tumefação de um linfonodo cervical e nenhum local óbvio de tumor primário é encontrado, a biópsia aspirativa por agulha fina pode ser feita para ajudar a estabelecer o diagnóstico (Johnson *et al.*, 2005; Scully e Felix, 2006).

Radiografias intrabucais associadas com radiografias ortopantomográficas, podem auxiliar a identificação de envolvimento ósseo subjacente ao tumor. Imagens tridimensionais obtidas com o uso de tomografias computadorizadas (TC)

e ressonância magnética (RM) podem ser usadas como recursos suplementares à avaliação clínica e ao estadiamento do tumor primário e de linfonodos regionais. A TC é útil em avaliar o envolvimento ósseo, enquanto RM possibilita uma melhor avaliação de envolvimento dos tecidos moles e do feixe vasculonervoso, sendo valiosos recursos na avaliação pré-operatória de pacientes com câncer bucal e orofaringe. Metástases distantes de câncer bucal são pouco comuns, porém uma radiografia do tórax deve ser feita para excluir envolvimento pulmonar (Johnson *et al.*, 2005).

Recentemente um estudo prospectivo avaliou o desempenho de técnicas correntes de detecção de lesões pré-malignas e malignas da cavidade bucal, comparando-as com os resultados histopatológicos (Sioris *et al.*, 2010). Nos indivíduos envolvidos na pesquisa, cada lesão (pré-maligna ou maligna) recebeu uma classificação de baixo ou alto risco. Um grupo adicional com CEC confirmado histopatologicamente também foi envolvido. Cada lesão em cada indivíduo foi avaliada por meio de exame clínico, visualização quimioluminiscente com *Vizilite®*, azul de toluidina com *T-Blue®*, avaliação citopatológica com *OralCDx brush test®* e exceto para o grupo com CEC conhecido, cada lesão foi submetida a biópsia para avaliação histopatológica. O resultado de cada técnica foi comparado com o histopatológico (displasia/câncer versus lesão benigna). Os autores encontraram 378 lesões em 269 indivíduos, sendo 132 (49%) lesões de baixo risco, 97 (36%) de alto risco e 40 (15%) com diagnóstico prévio de CEC. O desempenho individual de cada técnica (sensibilidade e especificidade) para a detecção de lesões pré-malignas e malignas bucais foi: exame clínico (sensibilidade=87/ especificidade=71); *Vizilite®* (sensibilidade=58/ especificidade=40); *T-Blue®* (sensibilidade=80/ especificidade=53) e *OralCDx brush test®* (sensibilidade=80/ especificidade=81). Como conclusão foi relatado que o exame clínico produziu um número significativo de falsos negativos para as lesões pré-malignas e malignas. O desempenho do exame clínico pode ser significativamente melhorado com a adição do *OralCDx brush test®* e um pouco melhor com a associação do azul de toluidina. No entanto, os autores também concluíram que independente do método

de diagnóstico utilizado (exame clínico, *OralCDx brush test*® ou azul de toluidina), é necessária a identificação visual prévia da lesão, o que poderá comprometer a oportunidade para a detecção precoce das lesões pré-malignas e malinas da cavidade bucal.

2.6. Rastreamento de Lesões

Em 1968 Wilson e Jungner, tentaram definir critérios de rastreamentos para guiar a seleção de condições passíveis de serem rastreadas, baseados, em dez fatores, assim discriminados: 1- a condição deve ser um problema de saúde pública; 2- deve existir um tratamento aceitável; 3- facilidades para o diagnóstico e tratamento; 4- presença de estágio inicial sintomático ou latente reconhecível; 5- existência de um teste ou exame seguro; 6- o teste deve ser aceitável pela população; 7- conhecimento da história natural da condição; 8- existência de uma política de tratamento dos pacientes; 9- economicamente viável; 10- os casos encontrados devem ter acompanhamento contínuo.

Desde então, tem-se observado um grande interesse pela possibilidade de implementação de programas de rastreamento para o câncer bucal e desordens potencialmente malignas. Embora a doença tenha uma relativa baixa incidência, o câncer bucal tem uma alta morbidade e mortalidade e parece preencher muitos dos critérios anteriormente estabelecidos de uma doença segura para o rastreamento populacional de grupos de risco (Downer *et al.*, 1995; Downer, Jullien e Speight, 1997; Sankaranarayanan *et al.*, 2000; Moles, Downer e Speight, 2002).

Ademais, tem sido relatado que a inspeção visual intrabucal de indivíduos assintomáticos por meio de um programa de rastreamento é capaz de detectar lesões bucais, quando os pacientes fazem parte de um programa de atenção médica de rotina (Warnakulasuriya *et al.*, 1984). Assim, exames bucais realizados em 672.000 pacientes veteranos de guerra nos Estados Unidos da América resultaram na detecção de 814 casos de câncer bucal (Mashberg e Barsa, 1984).

O rastreamento de lesões malignas e potencialmente malignas tem demonstrado que as leucoplasias são as lesões mais prevalentes nesses estudos populacionais. Em um rastreamento de lesões da mucosa bucal de 23.616 americanos brancos, Bouquot e Gorlin (1986) encontraram 3.738 lesões da mucosa bucal e tecido conjuntivo, sendo 682 lesões leucoplásicas. Ao exame histopatológico 22 demonstraram ser carcinoma espinocelular invasivo e outras 22 foram diagnosticadas como displasia epitelial intensa. Além disso, outras 3 lesões não queratóticas também foram diagnosticadas microscopicamente como displasia epitelial intensa. De forma semelhante, Bánóczy e Rigó (1991), também por meio de um estudo de rastreamento em 7.820 participantes, encontraram 104 (1,3%) casos de leucoplasia bucal, com um caso de CEC confirmado por exame histopatológico. As leucoplasias ocorreram com uma maior frequência em homens, com mais de 30 anos e que eram fumantes. Os autores concluíram que um modelo de rastreamento organizacional parece funcionar adequadamente bem para o diagnóstico precoce do câncer bucal e lesões pré-cancerosas, em um grupo de indivíduos idosos e considerados de risco.

Downer *et al.* (1995), avaliaram um programa de rastreamento para o CEC bucal e DPM da cavidade bucal em funcionários de uma grande empresa na cidade de Londres. Dos 553 funcionários com 40 anos ou mais de idade, 292 (53%) responderam ao convite e receberam um único exame clínico para lesões da mucosa bucal por um de dois dentistas da empresa. Os exames consistiram de inspeção visual sistemática dos lábios e superfícies mucosas da cavidade bucal e orofaringe. O teste foi considerado positivo se uma placa branca, vermelha ou úlcera com um tempo de duração maior do que 2 semanas fosse detectado. Os voluntários também preencheram um questionário sobre os fatores de risco, tais como fumo de cigarro e consumo de bebidas alcoólicas. Também foi estabelecido uma logística adequada para os pacientes que necessitavam de encaminhamento. Os participantes receberam aconselhamentos preventivos sobre os fatores de risco para o câncer bucal e os benefícios sobre um estilo de vida saudável. Os participantes sofreram um segundo exame clínico com um especialista em

medicina oral com recursos adicionais de diagnóstico inclusive biópsia caso julgasse necessário. O diagnóstico definitivo estabelecido pelo especialista foi utilizado para avaliar o grau de sensibilidade e especificidade dos dois examinadores. Um total de 17 indivíduos (5,5%) apresentaram lesões consideradas como positivas. Desses, 9 casos foram de leucoplasia e 8 de líquen plano. Não houve nenhum caso de CEC. O risco relativo também foi calculado para as variáveis independentes e a única que mostrou significância estatística foi o consumo pesado de cigarro (20 ou mais cigarros por dia). Os autores concluíram que o estudo proporcionou um exercício piloto útil para o ganho prático de experiência e opinião em uma ampla investigação sobre a praticidade, qualidade e custo efetivo do rastreamento do CEC bucal e DPM.

Outro trabalho avaliou os fatores de risco entre trabalhadores japoneses em indústrias localizadas no Reino Unido (Nagao *et al.*, 2002). O objetivo do trabalho foi descrever a prevalência de lesões bucais pré-cancerosas e outras lesões da mucosa bucal através de um programa de rastreamento. Os autores também avaliaram a associação entre o pré-câncer bucal e fatores demográficos, sócio comportamentais, hábitos de fumo do cigarro e consumo de bebidas alcoólicas e a frequência diária da ingestão de frutas e vegetais. O estudo foi conduzido em 51 indústrias japonesas entre julho de 1999 e março de 2000, correspondendo a 34% do total de empresas existentes no Reino Unido. Se durante o exame fosse observada alguma lesão que necessitasse reavaliação ou tratamento, o paciente era encaminhado para uma instituição odontológica mais próxima ou para um hospital de referência. Um total de 484 trabalhadores das indústrias voluntárias foram examinados. Foram detectados 106 indivíduos com lesões da mucosa bucal (22%), sendo 81 homens (26,4%) e 25 mulheres (21,4%). Entre essas lesões, 16 (3,3%) eram leucoplasias bucais (13 associadas ao fumo do tabaco e 3 idiopáticas) e 3 eram líquen plano bucal (1%). Das lesões leucoplásicas 13 ocorreram em homens, sendo que 3 não estavam relacionadas com uso do tabaco e 7 eram fumantes inveterados. Mais da metade das lesões da mucosa bucal (56/11,6%) eram de queratose friccional. O consumo regular ou inveterado de

álcool e a ingestão de frutas e vegetais não foram associados com os casos de leucoplasia.

Sankaranarayanan et al. (2000) avaliando a taxa de mortalidade por câncer de boca em 59.894 indivíduos rastreados por meio de inspeção visual, e 54.707 indivíduos controle sem rastreamento, detectaram 47 casos de câncer bucal no grupo rastreado e 16 casos no grupo controle. No grupo que sofreu rastreamento 72,3% dos pacientes com câncer foram diagnosticados nos estádios I e II da doença, oposto aos 12,5% que não foram rastreados. Também foi observado que 76,6% dos pacientes com câncer no grupo rastreado não tinham linfonodos cervicais palpáveis, enquanto no grupo controle somente 25% dos pacientes com câncer não apresentaram linfonodos palpáveis. Concluíram que esses fatores seriam responsáveis pela menor taxa de mortalidade por câncer bucal no grupo rastreado (14,3% de mortes) em comparação com o grupo controle (56,3% de mortes) após um período de 3 anos a partir do início do estudo.

Campisi e Margiotta (2001), em um estudo populacional randomizado, examinaram 118 homens com idade igual ou maior do que 40 anos vivendo no Sudoeste da Sicília para a presença de lesões da mucosa bucal, com especial ênfase no diagnóstico precoce de lesões pré-cancerosas e cancerosas bucais. O grupo estudado foi entrevistado para a presença de fatores socioeconômicos e comportamentais e o exame clínico foi realizado. O consumo do álcool foi o hábito mais comum na população estudada (73%), seguido pelo fumo do tabaco (58,5%). As lesões bucais foram encontradas em 81,3% dos casos, com 51,4% de língua saburrosa, 13,8% de leucoplasias, 9,2% representado lesões traumáticas (úlceras traumáticas e queratose friccional), 4,6% de queilites actínicas e 1 caso de CEC (0,9%). Uma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre a língua saburrosa e o fumo do tabaco, e entre a presença de queilite actínica e o fumo do tabaco e consumo de bebidas alcoólicas. Os autores concluíram que a partir dos dados clínicos e da anamnese, foi possível observar a presença de fatores de risco comportamentais para o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e

cancerosas bucais, e que também existia uma falta de motivação para atividades de prevenção primária tal como a eliminação do hábito de fumar.

Em um estudo de revisão sistemática, Downer *et al.* (2006) avaliaram a efetividade do rastreamento para o câncer e pré-câncer bucal. Os estudos incluídos na revisão foram aqueles envolvendo participantes adultos, intervencionistas (somente exame visual, exame visual seguido de outro exame realizado por especialista com ou sem biópsia, em qualquer ambiente e com qualquer forma de recrutamento), com avaliação dos resultados relacionados à saúde (morbidade, mortalidade, sobrevida, mudança no estadiamento, letalidade, produção de câncer e pré-câncer) e avaliação dos processos (recrutamento, comparecimento às consultas e acompanhamentos, número de encaminhamentos anuais para atenção de saúde em nível secundário e proporção da população alvo rastreada por ano). Após essa análise, 28 artigos foram incluídos na revisão. Os autores encontraram que a maioria dos programas era em países industrializados, tinham curta duração, com pequeno número de participantes e utilizavam profissionais de saúde. Os métodos de recrutamento foram oportunistas ou por convite e a população alvo foi baseada na idade (20 a 60 anos) e nos fatores de risco (tabaco e consumo de álcool). Em alguns estudos o rastreamento foi a única intervenção e em outros campanhas educacionais foram associadas. Um pouco menos da metade dos estudos relataram comparecimento as consultas e 5 relataram resultados sobre a saúde. Os autores concluíram que havia dados insuficientes para determinar sobre a efetividade dos programas de rastreamento para o câncer bucal. Porém, afirmam que tem surgido evidências de que o rastreamento de indivíduos de alto risco, em países subdesenvolvidos, poderiam no mínimo representar uma estratégia de prevenção efetiva.

Com relação aos custos, um experimento controle randomizado realizado na Índia no período de 1996-2004, avaliou o custo-benefício para o rastreamento do câncer bucal (Subramanian *et al.*, 2009). No grupo experimental (87.829 indivíduos) os participantes receberam durante o período de 9 anos três exames clínicos, enquanto o grupo controle (80.086 indivíduos) apenas recebeu

mensagens educativas sobre o câncer de boca. Os autores encontraram um custo total por pessoa para o grupo experimental de 5 dólares e 56 centavos para o período de nove anos do estudo, e de 60 centavos durante um ano. Também foi encontrado que 205 novos casos de câncer foram detectados no grupo experimental e 158 casos no grupo controle. No grupo experimental 41% dos casos foram diagnosticados nos estádios I e II enquanto no grupo controle esse valor correspondeu a 21%. Durante o período do estudo 77 pessoas morreram de câncer bucal no grupo experimental e 87 no grupo controle. Os autores concluíram que o rastreamento do câncer bucal pela inspeção visual tem um custo-benefício e que a detecção precoce pode diminuir as taxas de mortalidade e morbidade.

Recentemente o Conselho para Assuntos Científicos da Associação Americana de Odontologia organizou um painel para avaliar a evidência com relação ao rastreamento do câncer bucal e o uso de recursos auxiliares ao diagnóstico (Rethmam *et al.*, 2010). Para isso o Conselho reuniu especialistas na área que avaliaram a presença de evidência publicada por meio de revisões sistemáticas, e desenvolveram recomendações clínicas baseadas em evidência para o rastreamento do câncer bucal e métodos auxiliares de diagnóstico. Após os trabalhos os autores concluíram que o rastreamento de base comunitária por meio de exames visuais e táteis pode diminuir a mortalidade por câncer bucal entre pessoas que fazem uso de tabaco, álcool ou ambos. Este mesmo tipo de rastreamento também pode resultar na detecção do câncer bucal em estádios iniciais de desenvolvimento (I e II).

Quanto maior for o período de tempo que um tumor permanecer na cavidade bucal sem tratamento, maior será o seu tamanho e também as probabilidades de metástase nos linfonodos regionais. O tempo que um tumor leva para se desenvolver de uma única célula até alcançar um tamanho detectável clinicamente é difícil de ser mensurado. Entretanto, o tempo entre a detecção da lesão maligna ou potencialmente maligna até o seu diagnóstico e tratamento é mensurável (Macleod *et al.*, 2005). Tem-se observado que no momento da consulta a maioria dos pacientes com câncer bucal possui sintomas com longa

duração e apresentam estádios avançados da doença (estádios III e IV), tornando os tratamentos mais mutiladores e diminuindo a taxa de sobrevivência dos doentes (Carvalho *et al.*, 2004). Esse quadro pode ser resultado do atraso no atendimento dos pacientes, tanto como resultado de uma procura tardia de atendimento por parte dos pacientes, como pelo retardo no encaminhamento dos pacientes, feito por médicos e dentistas, para diagnóstico e tratamento (Macleod *et al.*, 2005).

3. PROPOSIÇÃO

Portanto, este trabalho de pesquisa teve os seguintes objetivos:

1. Investigar por meio de exames clínicos a incidência de lesões malignas e desordens potencialmente malignas da cavidade bucal em indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou acima de 40 anos, tabagistas/ex-tabagistas e/ou etilistas/ex-etilistas cadastrados em quatro Unidades de Saúde da Família (USF) nos bairros de Itapuã II, Paineiras, Vila Industrial e Santa Rosa II da cidade de Piracicaba;
2. Avaliar a implementação permanente de um programa de rastreamento de lesões malignas e desordens potencialmente malignas da cavidade bucal quanto a sua viabilidade, segurança e custo-benefício;
3. Esclarecer e orientar a população participante do programa de rastreamento sobre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer bucal, contribuindo dessa forma para o nível de prevenção primária da doença.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 População alvo

Os exames foram realizados em 4 Unidades de Saúde da Família da cidade de Piracicaba nos bairros de Itapuã II, Paineiras, Vila Industrial e Santa Rosa II com população estimada de 12.000 pessoas. Através dos dados fornecidos por cada USF, estimou-se que cerca de 20% da população era tabagista e que aproximadamente 4.000 indivíduos tinham idade igual ou acima de 40 anos. Assim, a população alvo estimada foi de aproximadamente 800 indivíduos para participarem do programa de rastreamento para avaliar a presença de câncer bucal, desordens potencialmente malignas e outras lesões da cavidade bucal.

O recrutamento dos indivíduos tabagistas/ex-tabagistas e/ou etilistas/ex-etilistas, cadastrados em cada uma das quatro USF, foi realizado por meio de convite feito pelas agentes de saúde comunitárias, as quais faziam o agendamento prévio daqueles que aceitavam participar do programa de rastreamento.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba sob Protocolo nº 107/2009 de 06/08/2009 (Anexo I).

4.2 Entrevista e exame clínico

4.2.1 Entrevista

Antes da realização da entrevista, preenchimento do questionário e exame dos participantes, os mesmos foram informados sobre a finalidade da pesquisa, e um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de cada um autorizando a participação na pesquisa.

De forma aleatória, previamente aos exames, foi realizada uma entrevista com cada participante, e aqueles que preenchiam os critérios de inclusão, isto é, idade igual ou acima de 40 anos, ambos os sexos, tabagistas/ex-tabagistas e/ou

etilistas/ex-etilistas, tiveram um questionário (Anexo II) preenchido pelo pesquisador responsável (Marco Aurelio Carvalho de Andrade), onde foram registrados dados sobre gênero, idade, cor da pele, e hábitos de risco. Com relação ao uso do fumo do tabaco, informações foram obtidas sobre o número de cigarros que o participante fumava ou fumou, tipo de cigarro (industrializado, cachimbo, palha/corda e charuto), período de tempo que fumava ou fumou e em caso de ex-tabagista a quanto tempo havia parado de fumar. Com relação ao consumo de bebidas alcoólicas, informações foram obtidas sobre qual o tipo de bebida alcoólica usava ou usou (pinga, cerveja, vinho ou outras destiladas), número de doses diárias, há quanto tempo usava ou usou bebidas alcoólicas e há quanto tempo tinha parado de usar bebidas alcoólicas.

4.2.2 Exame clínico

Os exames clínicos de cada paciente foram realizados pelos alunos do curso de mestrado em Estomatopatologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Universidade Estadual de Campinas (FOP–UNICAMP), Marco Aurelio Carvalho de Andrade (pesquisador responsável) e Wilfredo Alejandro González Arriagada, previamente treinados e calibrados no Orocentro da mesma instituição, para o diagnóstico de lesões bucais, lesões malignas e desordens potencialmente malignas da cavidade bucal. Foram utilizados dois abaixadores de língua de madeira para afastar e visualizar os tecidos moles, gaze para exame detalhado da língua, luvas descartáveis para procedimentos odontológicos e fonte de luz artificial proveniente de refletores ginecológicos portáteis disponíveis nas USF. Os exames foram feitos com os voluntários sentados em uma cadeira, de forma sistemática em todas as estruturas anatômicas da boca e orofaringe por meio de inspeção visual e palpação. Palpação dos linfonodos da região de cabeça e pescoço também foi realizada. Anotações foram feitas em uma ficha, para a presença ou ausência de lesões (Anexo II). Os participantes foram registrados como positivos para desordens potencialmente malignas/câncer bucal se durante o exame de inspeção visual e palpação, o examinador observasse quaisquer

lesões da mucosa bucal com características clínicas consistentes com CEC, leucoplasia ou eritroplasia baseado nos critérios estabelecidos respectivamente por Johnson *et al.* (2005) e Warnakulasuriya, Johnson e van der Waal (2007). Quaisquer outras lesões da mucosa bucal detectadas, foram listadas de acordo com suas várias categorias clínicas. Aqueles participantes que por algum motivo não puderam comparecer as USF, tiveram os seus exames realizados em suas próprias residências.

Cada participante da pesquisa recebeu informações sobre os fatores de risco e hábitos saudáveis com relação ao câncer bucal e desordens potencialmente malignas, além de informações sobre sua condição de saúde bucal em geral. Participantes com problemas de ordem dentária e/ou periodontais foram orientados e encaminhados para tratamento de tais condições. Cada participante voluntário foi agendado para nova reavaliação a cada 3 meses, independentemente da presença ou ausência de lesões identificadas no exame inicial, contabilizando um total de aproximadamente 4 avaliações por paciente durante o período da pesquisa. Os exames foram realizados semanalmente em cada uma das quatro USF durante o período de abril de 2009 a julho de 2010, computando um período total de 15 meses.

Os participantes que apresentaram alterações consideradas como desordens potencialmente malignas ou malignas da cavidade bucal e anexos durante os exames de inspeção e palpação foram encaminhados para o Orocentro da FOP – UNICAMP, para exame clínico mais detalhado e avaliação quanto à necessidade de biópsia ou outros exames complementares para o diagnóstico histopatológico e definitivo da condição. Os pacientes com casos confirmados de câncer por meio de exame histopatológico foram encaminhados para tratamento no Centro Oncológico do Hospital dos Fornecedores de Cana, Piracicaba, São Paulo. Os pacientes foram acompanhados através dos exames clínicos nas próprias USF.

4.3. Análise estatística

Por meio da Estatística Descritiva foi realizada coleta, organização e descrição dos dados. Nestas análises foram avaliadas as variáveis independentes: gênero, faixa etária, cor de pele, tabagismo e etilismo, além do exame clínico, enquanto as variáveis dependentes foram à presença de lesões bucais, lesões malignas e/ou potencialmente malignas da cavidade bucal.

5. RESULTADOS

5.1 Características demográficas e fatores de risco

Do total populacional nas quatro USF, aproximadamente 800 pessoas estariam dentro do grupo de risco pelo hábito do fumo do tabaco e consumo de bebidas alcoólicas. No entanto, 125 (15,62%) voluntários atenderam ao convite para participarem do rastreamento.

Os dados relativos às características demográficas e exposição aos fatores de risco estão demonstrados nas Tabelas 3 e 4. Dos 125 participantes, 70 (56,0%) eram do gênero masculino e 55 (44,0%) eram do gênero feminino. Com relação à idade, 29 (23,2%) tinham entre 40 e 49 anos (12 homens e 17 mulheres), 39 (31,20%) entre 50 e 59 anos (19 homens e 20 mulheres) e 57 (45,60%) com idade igual ou maior que 60 anos (39 homens e 18 mulheres). Com relação a cor de pele, 90 (66,67%) dos indivíduos eram de pele branca, 21 (22,96%) eram pardos e apenas 14 (10,37%) eram negros.

Quanto à exposição aos fatores de risco, 64 indivíduos (51,20%) eram fumantes, 32 (45,71%) do gênero masculino e 32 (58,18%) do gênero feminino. Os indivíduos que nunca fumaram foram 12 (9,60%), sendo 8 (11,44%) do gênero masculino e 4 (7,27%) do feminino. Entre os ex-fumantes, 30 (42,85%) eram do gênero masculino e 19 (34,55%) eram do gênero feminino. Quanto ao consumo de bebidas alcoólicas, 51 indivíduos (40,80%) eram etilistas, 37 (52,86%) do gênero masculino e 14 (25,45%) do gênero feminino. Dentre os 46 (36,80%) indivíduos que nunca beberam, 12 (17,14%) eram do gênero masculino e 34 (61,82%) do gênero feminino. Entre os ex-etilistas, 21 (30%) eram do gênero masculino e 7 (12,73%) eram do gênero feminino. Fumantes e etilistas simultâneos corresponderam a 25 indivíduos (20%) de todo grupo rastreado, sendo 18 (25,71%) do gênero masculino e 7 (12,73%) do gênero feminino. Os voluntários que no momento da entrevista eram tanto ex-fumantes quanto ex-etilistas computaram 16 participantes de todos os rastreios. Todos os 64 fumantes faziam uso do fumo do tabaco, sendo que 54 indivíduos fumavam cigarro

industrializado, 2 fumavam cachimbo, 2 cigarro de palha, 5 fumavam cigarro industrializado e cigarro de palha e um relatou usar cigarro industrializado e charuto. Com relação à quantidade de cigarros consumidos por dia, a maioria 36 (56,25%) fumavam entre 10 e 20 cigarros/dia (21 do gênero masculino e 15 do feminino), 14 (21,87%) fumavam entre 21 e 40 cigarros/dia (9 do gênero masculino e 5 do feminino), 12 (18,75%) fumavam até 10 cigarros/dia (um do gênero masculino e 11 do feminino) e 2 (3,13%) fumavam 40 ou mais cigarros/dia (um de cada gênero). Dentre os 64 fumantes, 62 (32 do gênero masculino e 30 do feminino) fumavam há mais de 20 anos (96,88%), 1 fumava entre 6 e 10 anos e 1 fumava entre 11 e 20 anos.

Com relação ao número de doses diárias de bebidas alcoólicas, a maioria, 29 indivíduos (56,86%) fazia consumo ocasional de bebidas alcoólicas (18 do gênero masculino e 11 do feminino), 7 (13,73%) consumiam entre 5 e 6 doses/dia, 7 (13,73%) consumiam entre 2 e 4 doses/dia (5 do gênero masculino e 2 do feminino), 4 (7,84%) consumiam mais do que 7 doses/dia e 4 indivíduos (7,84%) consumiam menos de 2 doses/dia (3 do gênero masculino e 1 do feminino). Dos 51 participantes que faziam uso de bebidas alcoólicas, a grande maioria, 37 (72,54%) consumiam bebidas alcoólicas há mais de 20 anos, sendo 30 do gênero masculino e 7 do feminino, 7 indivíduos (13,73%) consumiam bebidas alcoólicas entre 11 e 20 anos, 4 (7,83%) bebiam a menos de 5 anos e 3 (5,88%) bebiam entre 6 e 10 anos.

Tabela 3- Dados demográficos e hábitos de risco por gênero entre os participantes rastreados.

	Masculino		Feminino		Total	
	(n=70)	(%)	(n=55)	(%)	(n=125)	(%)
Idade (anos)						
40 a 49	12	17,15	17	31,00	29	23,20
50 a 59	19	27,14	20	36,30	39	31,20
> 60	39	55,71	18	32,70	57	45,60
Cor da pele						
Branco	50	71,42	40	72,73	90	66,67
Pardos	13	18,58	08	14,54	21	22,96
Negros	07	10	07	12,73	14	10,37
Fumantes						
Sim	32	45,71	32	58,18	64	51,20
Não (nunca fumaram)	08	11,44	04	7,27	12	9,60
Ex-fumantes	30	42,85	19	34,55	49	39,20
Etilistas						
Sim	37	52,85	14	25,45	51	40,80
Não (nunca beberam)	12	17,14	34	61,82	46	36,80
Ex-etilistas	21	30,00	07	12,73	28	22,40
Fumantes/etilistas	18	25,71	07	12,73	25	20,00
Ex-fumantes/ex-etilistas	13	18,57	03	5,45	16	12,80

Tabela 4- Dados sobre dosagem e tempo dos hábitos de risco dos participantes do rastreamento.

	Masculino	(%)	Feminino	(%)	Total	(%)
Fumantes	(n=32)	45,71	(n=32)	58,18	(n=64)	51,20
Número cigarros fuma						
<10 cigarros/dia	01	3,13	11	34,37	12	18,75
10 a 20 cigarros/dia	21	65,62	15	46,87	36	56,25
21 a 40 cigarros/dia	09	28,12	05	15,63	14	21,87
>40 cigarros/dia	01	3,13	01	3,13	02	3,13
Tempo de fumo (anos)						
<5 anos	0	0	0	0	0	0
6 a 10 anos	0	0	01	3,12	01	1,56
11 a 20 anos	0	0	01	3,12	01	1,56
>20 anos	32	100	30	93,76	62	96,88
	Masculino	(%)	Feminino	(%)	Total	(%)
Etilistas	(n=37)	52,85	(n=14)	25,45	(n=51)	40,80
Número doses diárias						
<2 doses/dia	03	8,10	01	7,15	04	7,84
2 a 4 doses/dia	05	13,52	02	14,28	07	13,73
5 a 6 doses/dia	07	18,91	0	0	07	13,73
>7 doses/dia	04	10,82	0	0	04	7,84
Uso ocasional	18	48,64	11	78,57	29	56,86
Tempo de uso álcool (anos)						
<5 anos	02	5,40	02	14,28	04	7,83
6 a 10 anos	01	2,70	02	14,28	03	5,88
11 a 20 anos	04	10,82	03	21,44	07	13,73
>20 anos	30	81,08	07	50	37	72,54

5.2 Características das lesões

A Tabela 5 mostra algumas das características clínicas das lesões. Do total de participantes rastreados, 44% (55 indivíduos) apresentaram algum tipo de lesão na mucosa bucal. Inicialmente as lesões foram classificadas conforme a sua apresentação fundamental, sendo encontrado um total de 73 lesões fundamentais. Assim, em relação ao tipo de lesão, as lesões brancas foram as mais frequentes ocorrendo em 27,40% dos casos seguido pelas vermelhas (26,03%), nodulares (24,66%), ulceradas (15,07%) e pigmentadas (6,85%).

Em relação ao diagnóstico da lesão, as mais presentes foram as lesões de candidose por prótese (26,10%) e hiperqueratose friccional (24,65%). As úlceras traumáticas e hiperplasias fibrosas ocorreram em 15,06% e 9,58%, respectivamente dos casos.

As menos comuns foram as queilites actínicas (2,73%), adenoma pleomórfico, carcinoma espinocelular metastático, leucoplasia e queilite angular que ocorreram uma única vez e perfizeram cada uma, 1,36% da amostra. Todos esses diagnósticos apresentam proporções significativamente inferiores às de candidose por prótese e hiperqueratose friccional.

Quanto a natureza das lesões, 94,52% representaram lesões benignas, 4,10% lesões potencialmente malignas (1 leucoplasia e 2 queilites actínicas) e 1,38% de lesões malignas (1 carcinoma pouco diferenciado metastático de pulmão em linfonodo supra clavicular direito).

Tabela 5- Frequências e porcentagens das proporções de voluntários de acordo com características das lesões observadas no estudo.

Característica	Frequência	Porcentagem
Presença de lesão		
Sem	70	56,00
Com	55	44,00
Tipo de lesão		
Branças	20	27,40
Vermelhas	19	26,03
Nodulares	18	24,66
Ulceradas	11	15,07
Pigmentadas	5	6,85
Total	73	100,00
Lesões Diagnosticadas		
Candidose por prótese	19	26,10
Hiperqueratose friccional	18	24,65
Úlcera traumática	11	15,06
Hiperplasia fibrosa	7	9,58
Queilite actínica	2	2,73
Leucoplasia*	1	1,36
Adenoma pleomórfico ^{II}	1	1,36
Carcinoma metastático [#]	1	1,36
Queilite angular	1	1,36
Outras	12	16,43
Total	73	100,00
Natureza das lesões		
Potencialmente malignas	3	4,10
Benignas	69	94,52
Malignas	1	1,38
Total	73	100,00

* Essa lesão leucoplásica sofreu transformação maligna para CEC após o período de um ano.

^{II} Após a remoção cirúrgica foi constatada a presença de um carcinoma ex-adenoma pleomórfico.

[#] Metástase de pulmão em linfonodo supraclavicular direito.

A Tabela 6 mostra a associação entre as lesões e sua distribuição em relação ao gênero, tabagismo e etilismo. Dos 19 casos de candidose eritematosa relacionada a prótese total superior, 8 casos ocorreram no gênero masculino e 11 no feminino. No entanto, a queratose friccional foi mais incidente nos homens (13 casos) do que nas mulheres (5 casos). Da mesma forma, as úlceras traumáticas também foram mais comuns no gênero masculino (7 casos) em comparação com 4 casos incidentes no gênero feminino.

Com relação à associação das lesões com o uso do fumo do tabaco, dos 64 tabagistas, 52,7% apresentaram lesões, com 20,3% representando candidose eritematosa associada ao uso de prótese total superior, 15,6% de hiperqueratose friccional, 4,6% de úlceras traumáticas, 6,2% de hiperplasias fibrosas e adenoma pleomórfico, leucoplasia e carcinoma pouco diferenciado metastático com 1,5% cada. Nos 2 casos de queilite actínica os pacientes não eram tabagistas.

No que se refere a associação das lesões com o uso de bebidas alcoólicas, dos 51 etilistas, 41,7% apresentaram lesões. Porém, a maior incidência foi observada para a hiperqueratose friccional com 13,7% dos casos em comparação com a candidose eritematosa associada à prótese total superior, que computou 9,8% de todas as lesões nesse grupo de participantes. Proporção igual foi observada entre úlcera traumática e hiperplasia fibrosa com um total de 5,88% cada. A queilite actínica computou 3,9% e a leucoplasia 1,96%. Os pacientes acometidos pelo adenoma pleomórfico, queilite angular e carcinoma pouco diferenciado metastático de pulmão não faziam uso de bebidas alcoólicas. No entanto, somente nove (16,3%) participantes que apresentavam lesões eram concomitantemente tabagistas e etilistas.

Tabela 6- Relação entre as lesões bucais e a associação com o gênero, tabagismo e etilismo.

	Gênero				Fatores de risco			
	Masculino		Feminino		Tabagista		Etilista	
	n=70	%	n=55	%	n=64	%	n=51	%
Candidose por prótese	8	11	11	20,0	13	20,3	5	9,8
Hiperqueratose friccional	13	18,57	5	9,0	10	15,7	7	13,7
Úlcera traumática	7	10	4	7,3	3	4,8	3	5,8
Hiperplasia Fibrosa	3	4,28	4	7,3	4	6,3	3	5,8
Queilite actínica	2	2,85	-	-	-	-	2	3,9
Leucoplasia*	1	-	-	1,8	1	1,5	1	1,9
Adenoma pleomórfico ^{††}	-	1,42	1	-	1	1,5	-	-
Carcinoma metastático [#]	1	-	-	1,8	1	1,5	-	-
Queilite angular	-	1,42	1	-	1	1,5	-	-
Total	35	50	26	47,2	34	53,1	21	41,1

* Essa lesão leucoplásica sofreu transformação maligna para CEC após o período de um ano.

^{††} Após a remoção cirúrgica foi constatada a presença de um carcinoma ex-adenoma pleomórfico.

[#] Metástase de pulmão em linfonodo supraclavicular direito.

A leucoplasia foi diagnosticada em um paciente do gênero masculino com 48 anos de idade, branco, tabagista (média de 30 cigarros/dia por 30 anos), fazendo uso de bebidas alcoólicas (5 a 6 doses/dia – cerveja e cachaça por 30 anos). O paciente foi examinado em sua residência em 20 de agosto de 2009, identificado possível leucoplasia e encaminhado ao Orocentro. Em 28 de agosto de 2009 foi atendido no Orocentro e uma lesão esbranquiçada elevada estendendo-se desde a borda lateral posterior esquerda da língua até a região do assoalho bucal foi observada e o diagnóstico clínico de leucoplasia não homogênea foi confirmado (Figura 2). Na mesma consulta foi realizada biópsia incisional da área mais irregular da lesão. O exame histopatológico revelou tratar-se de uma displasia epitelial intensa (Figura 3). O paciente foi orientado sobre a

condição e fatores de risco e foi encaminhado para o Cirurgião de Cabeça e Pescoço. Porém, o paciente não retornou mesmo após vários contatos, tanto por telefone quanto por intermédio das agentes de saúde. Em 18 de fevereiro de 2010 (5 meses após o primeiro exame) o paciente foi novamente examinado na USF de Paineiras relatando dor na região da língua. Ao exame de inspeção e palpação foi observada lesão branca em borda lateral posterior esquerda da língua estendendo-se para o pilar amigdaliano com aspecto verrucoso.

O paciente foi reencaminhado ao Orocentro e em 19 de março de 2010 foi reavaliado sendo mais uma vez confirmado leucoplasia não-homogênea (Figura 4). Duas biópsias incisionais foram realizadas, uma em borda lateral posterior esquerda da língua e outra em pilar amigdaliano. O laudo histopatológico para ambas as áreas biopsiadas foi de displasia epitelial intensa (Figuras 5 e 6). Com estes laudos, o paciente foi novamente orientado sobre a condição e mais uma vez sobre os hábitos de risco e foi novamente encaminhado para o Cirurgião de Cabeça e Pescoço para remoção completa da lesão. Porém, o paciente não compareceu e em agosto de 2010 (12 meses após a consulta inicial) durante visita em sua residência, foi observada lesão ulcerada na região de borda lateral posterior esquerda da língua. O paciente foi mais uma vez encaminhado ao Orocentro e na reavaliação foi constatada lesão ulcerada com características clínicas fortemente sugestivas de CEC (Figura 7). Foi realizada biópsia incisional e o laudo histopatológico confirmou CEC (Figura 8).

A outra lesão maligna identificada foi em um paciente de 59 anos, gênero masculino, pardo, tabagista (20 cigarros/dia há mais de 20 anos), ex-etilista, que após um mês de realizado o primeiro rastreamento, procurou atendimento na USF relatando um nódulo aumentado e dolorido na região supraclavicular direita. O exame de inspeção visual e palpação confirmou a presença da lesão e o paciente foi encaminhado ao Orocentro (Figura 9). O paciente foi encaminhado ao Cirurgião de Cabeça e Pescoço, que realizou biópsia incisional da lesão cujo diagnóstico inicial foi de neoplasia epitelial maligna indiferenciada sugestiva de metástase (Figura 10). Com o objetivo de esclarecer a origem da lesão, um painel

imunoistoquímico foi realizado, sendo o corte histopatológico da lesão de linfonodo positivo para pan citoqueratinas (AE1 e AE3), CK7, TTF1 e negativo para tireoglobulina. Dessa forma, o quadro histopatológico foi sugestivo de carcinoma pouco diferenciado metastático com provável sítio pulmonar. Além disso, os exames complementares com tomografia computadorizada do tórax revelaram presença de massa hiperdensa na base do pulmão direito, corroborando os achados histopatológicos de lesão primária com origem no pulmão direito (Figura 11). O paciente foi encaminhado para tratamento no Centro de Oncologia do Hospital dos Fornecedores de Cana, sendo realizada radioterapia e quimioterapia.



Figura 2- Leucoplasia com áreas granulares em borda lateral posterior esquerda da língua e parte do assoalho bucal. Área mais granulosa em região anterior.

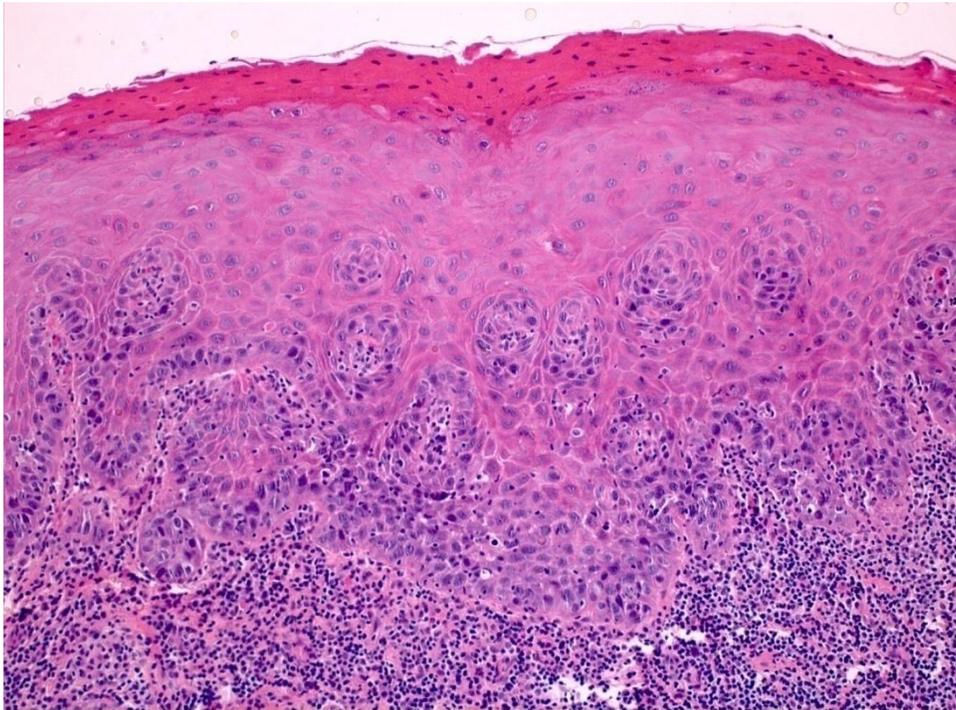


Figura 3- Displasia epitelial intensa. Acantose hiperparaqueratose com intenso infiltrado inflamatório subepitelial (H.E.100x).



Figura 4- Lesão branca em borda lateral posterior de língua se estendendo para pilar amigdaliano anterior com aspecto verrucoso.

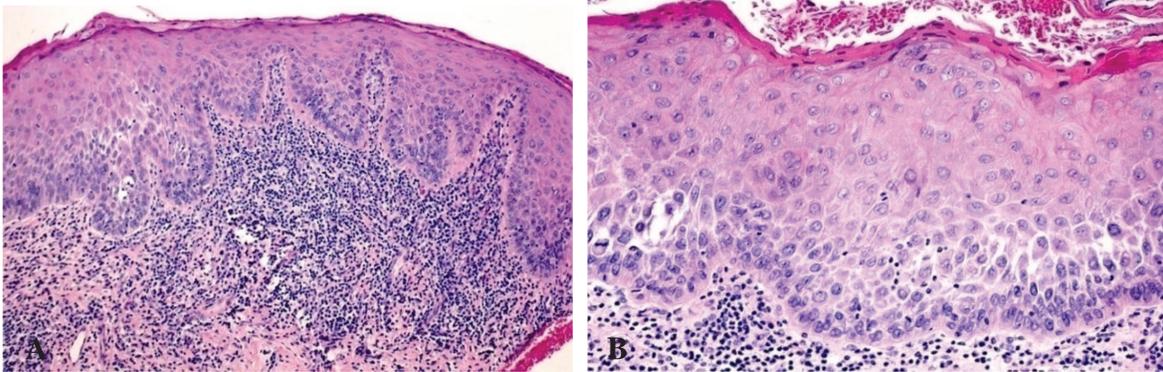


Figura 5- Língua. A. Fragmento de mucosa apresentando displasia epitelial intensa com projeções epiteliais em gota em direção ao tecido conjuntivo. Nota-se abundante infiltrado inflamatório crônico no tecido conjuntivo subjacente. (H.E. 100x). B- Fotomicrografia evidenciando hiperparaqueratose e intensa displasia epitelial com a perda de estrofação do tecido epitelial (H.E. 200x).

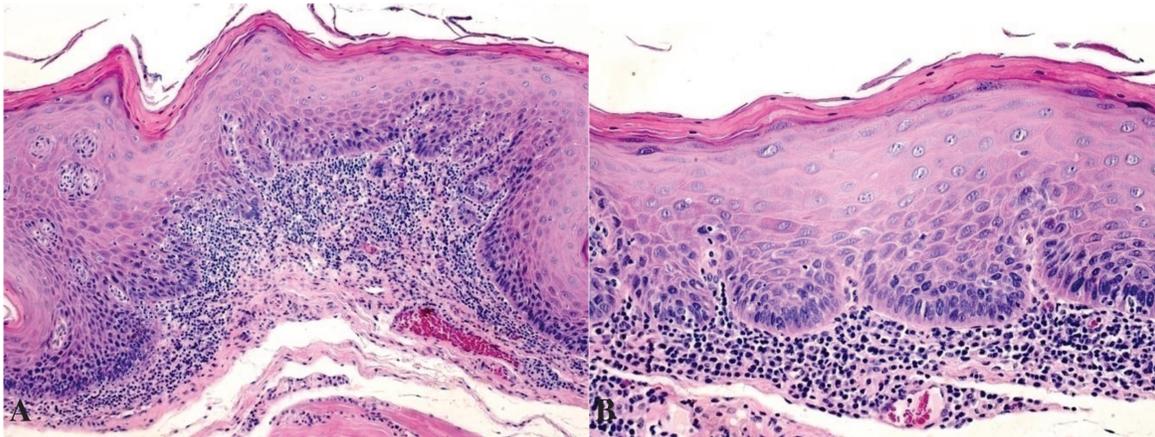


Figura 6- Pilar amigdaliano. A- Fragmento de mucosa mostrando epitélio estratificado escamoso com acantose, hiperparaqueratose e intenso infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo subepitelial. Camada basal do epitélio com projeções em gota em direção ao tecido conjuntivo. (H.E. 100x). B- Fotomicrografia evidenciando hiperparaqueratose e perda de estratificação do epitélio de revestimento (H.E. 200x).



Figura 7- Lesão ulcerada endofítica com bordas elevadas em borda lateral posterior esquerda da língua, com características clínicas de CEC. (um ano após o diagnóstico de leucoplasia no mesmo local).

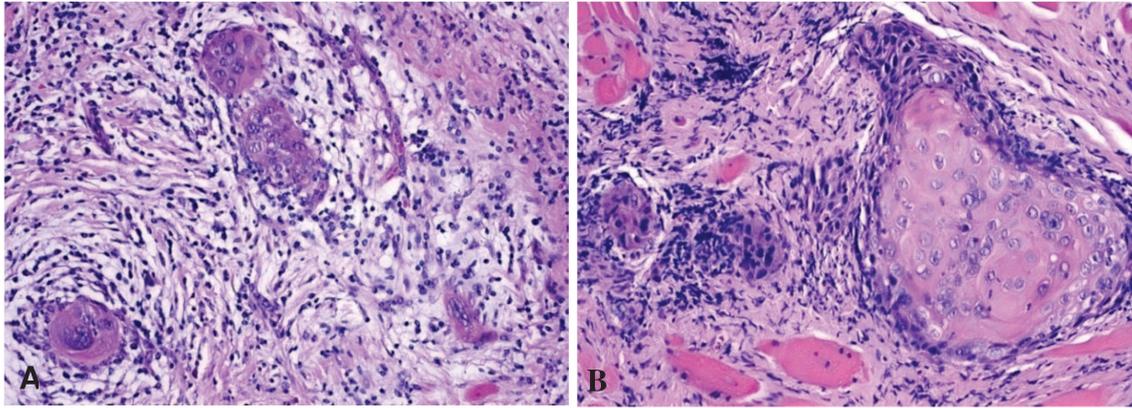


Figura 8- Imagem histopatológica da lesão biopsiada apresentada na figura 7. As fotomicrografias A e B mostram ninhos de células epiteliais neoplásicas invadindo tecido conjuntivo subjacente (Figura A- H.E. 100x e Figura B- H.E. 200x).



Figura 9- Presença de linfonodo supraclavicular direito aumentado (seta).

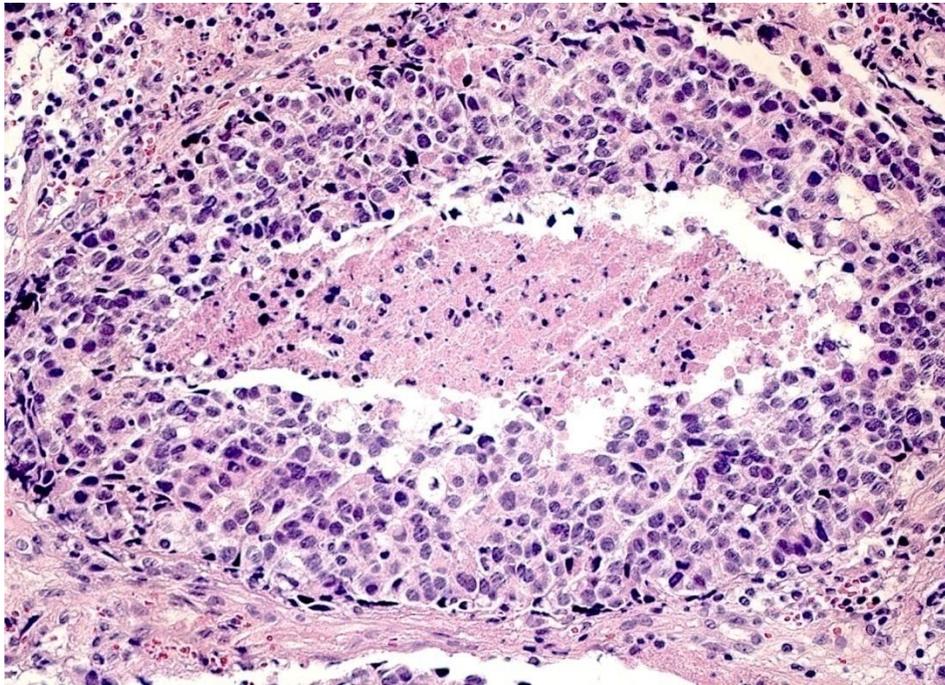


Figura 10- Células epiteliais neoplásicas apresentando pleomorfismo e hiperchromatismo. Nota-se área de necrose central (H.E.100x).

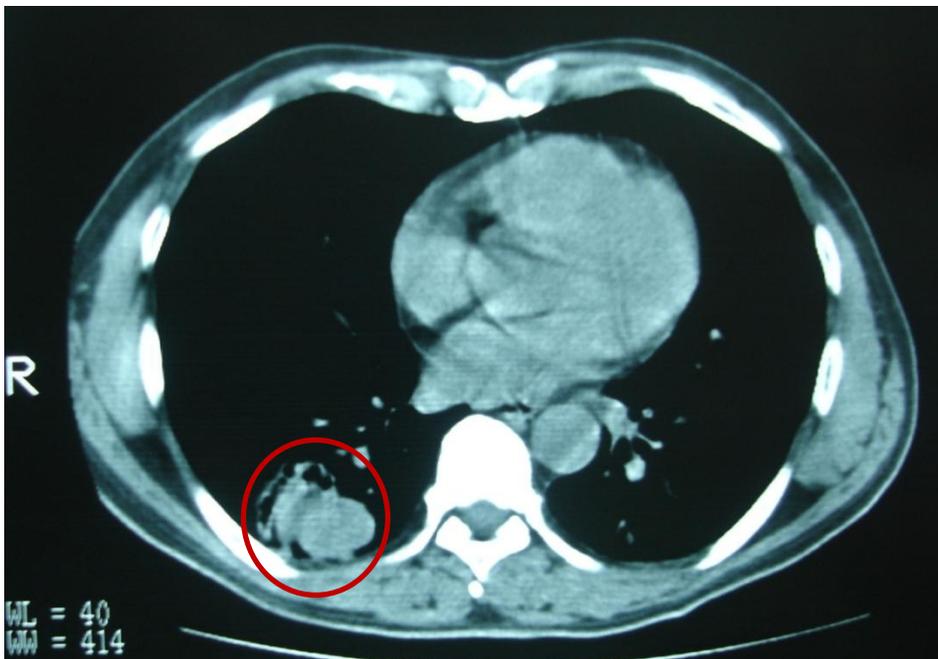


Figura 11- Imagem de Tomografia Computadorizada em corte axial do tórax mostrando massa hiperdensa no pulmão direito.

Dois pacientes do gênero masculino (69 e 57 anos, respectivamente), brancos, não tabagistas e etilistas, apresentaram lesões esbranquiçadas em vermelhão do lábio inferior durante o primeiro rastreamento (Figura 12). Com a hipótese clínica de queilite actínica, os pacientes foram encaminhados ao Orocentro da FOP-UNICAMP. Foram realizadas biópsias das lesões, cujo resultado histopatológico foi de hiperqueratose, acantose e elastose compatível com queilite actínica (Figura 13). Os pacientes foram orientados e encontram-se em acompanhamento na USF de origem.

Por fim uma neoplasia benigna de glândula salivar menor em região do palato duro esquerdo, foi identificada como um nódulo no primeiro voluntário de todo programa de rastreamento (Figura 14). Trata-se de uma paciente do gênero feminino, 78 anos de idade, negra, tabagista (fumo de cachimbo 3 vezes/dia por mais de 20 anos) e não etilista. A paciente foi encaminhada ao Orocentro da FOP-UNICAMP, porém a mesma não compareceu. Dois meses após o primeiro exame clínico, uma busca ativa foi feita na residência da paciente, e após novo exame foi constatada a persistência da lesão. A paciente em fim compareceu ao Orocentro da FOP-UNICAMP, e uma Punção Aspirativa por Agulha Fina foi realizada seguida de uma biópsia incisional da lesão. Ambos os exames confirmaram se tratar de um adenoma pleomórfico hiper celularizado (Figura 15). A paciente foi orientada sobre a condição e sobre os fatores de risco e encaminhada ao Cirurgião de Cabeça e Pescoço que sugeriu tratamento cirúrgico. No entanto, cerca de 10 meses após o exame inicial a paciente ainda não havia realizado o procedimento cirúrgico. Em julho de 2010 a paciente foi submetida a ressecção da lesão, e após a análise histopatológica foi constatada a presença de carcinoma ex-adenoma pleomórfico (Figuras 16 e 17).



Figura 12- A e B. Presença de áreas leucoplásicas em vermelhão do lábio inferior de ambos os pacientes.

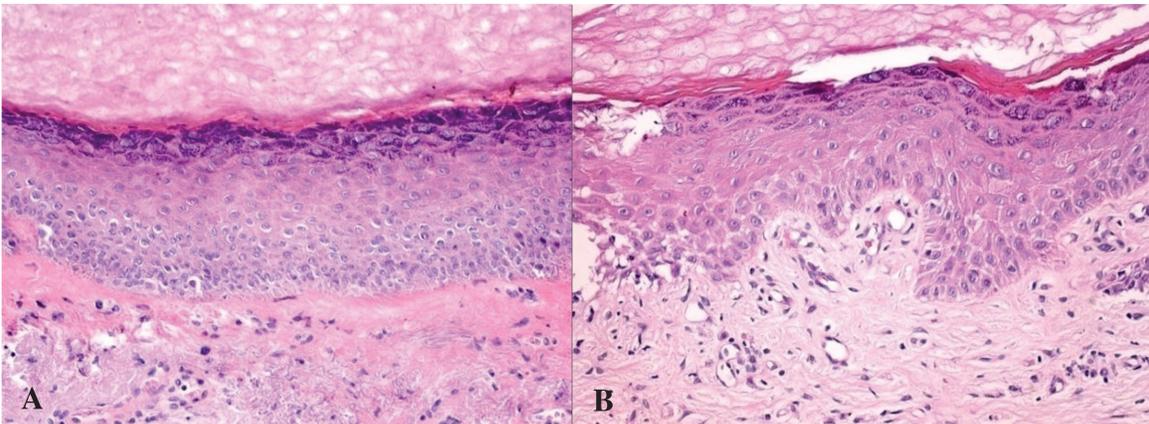


Figura 13- Imagens histopatológicas dos pacientes A e B da figura 9, respectivamente. A e B. Epitélio pavimentoso estratificado apresentando acantose e hiperqueratose. Nota-se no tecido conjuntivo subjacente extensa área de elastose solar (H.E. 200x).

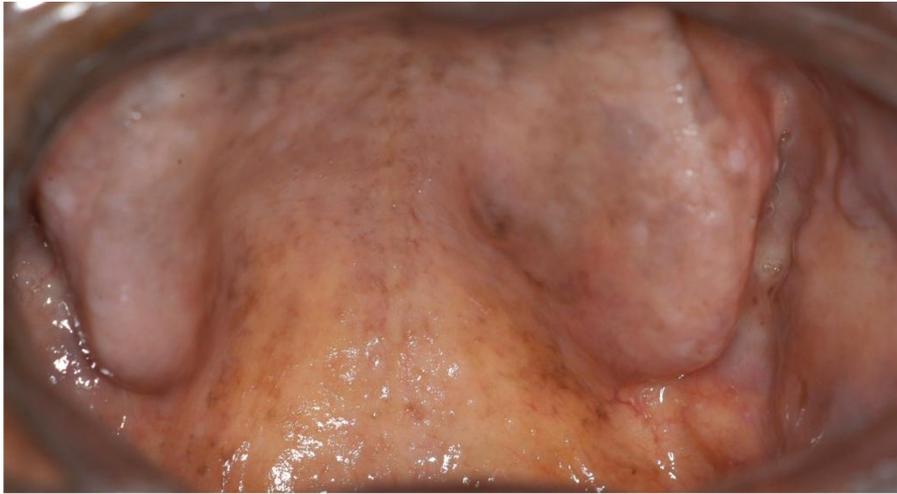


Figura 14- Presença de lesão nodular em região de palato duro esquerdo.

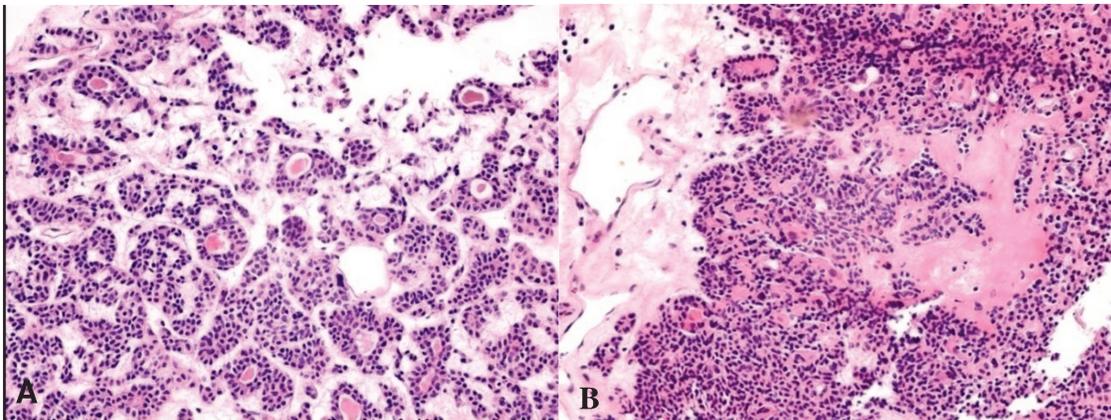


Figura 15- Histopatológico de adenoma pleomórfico. A. Fragmento de mucosa apresentando formações ductais mostrando dupla camada de células (epiteliais e mioepiteliais) dispersas em um estroma mixóide. B. Componente mioepitelial em arranjo ductal mostrando material eosinofílico no interior dos pseudoductos (H.E. 200x).



Figura 16- Aspecto clínico da região após a remoção da lesão 12 meses após a o primeiro exame de rastreamento.

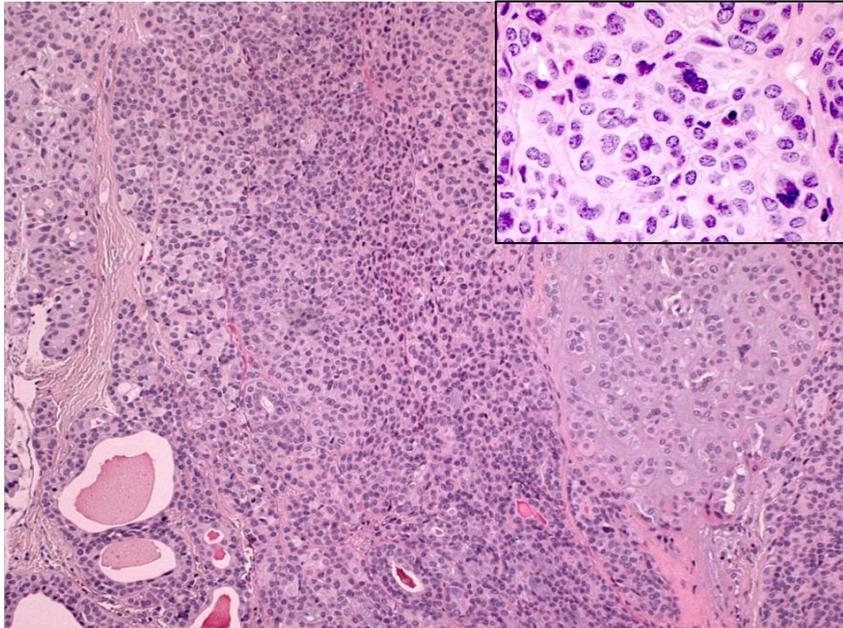


Figura 17- Histopatológico de carcinoma ex-adenoma pleomórfico (H.E. 200x). Detalhe em maior aumento na margem superior direita de região com pleomorfismo celular.

5.3. Número de exames realizados

Foram avaliados os números de atendimentos aos quais se submeteram os voluntários e os pacientes que foram encaminhados, com a frequência de comparecimento separados por gênero. Os resultados são apresentados na Tabela 7.

A maior frequência foi a de voluntários atendidos em um ou dois exames, em proporções que não diferem entre si de forma significativa. O número de exames mais frequente foi duas sessões (42,4%), seguido pelos voluntários atendidos uma única vez (39,2%). Os voluntários que foram examinados 3 e 4 vezes representaram a menor proporção do grupo rastreado. Passaram por 3 atendimentos um total de 9 voluntários o que perfaz 8,0% do total da amostra, enquanto que passaram por 4 atendimentos um total de 14 voluntários (10,4%).

O intervalo médio entre os exames durante o período de abril de 2009 a julho de 2010 para cada participante foi de 4 meses, com variações entre 1 mês e 14 meses. Os intervalos médios entre as quatro USF por participante foi: Paineiras 6 meses; Itapuã II 4,2 meses; Vila Industrial 5,6 meses e Santa Rosa II 8 meses. Do total de 125 pacientes examinados, 16 foram encaminhados para o Orocentro da FOP-UNICAMP. Dos 16 pacientes encaminhados, 13 compareceram e em 9 pacientes foram realizadas 9 biópsias (uma em cada paciente). Dos três participantes que foram encaminhados e não compareceram, um (gênero masculino) apresentava lesões brancas bilaterais na mucosa jugal sugestivo de leucoplasia/líquen plano, outro paciente (gênero masculino) apresentava lesão em rebordo alveolar sugestivo de fístula, e outro paciente (gênero feminino) apresentava lesão branca e vermelha em região do palato mole. O primeiro paciente foi examinado em três oportunidades com intervalos de três meses entre as consultas, e mesmo orientado a comparecer ao Orocentro, o paciente não atendeu ao encaminhamento. O segundo paciente foi examinado em duas oportunidades com intervalo de um mês entre as duas consultas e também não atendeu ao encaminhamento. A terceira participante foi examinada uma única vez

em sua residência, e apesar das várias tentativas, não foi possível a realização de um novo exame.

As lesões de adenoma pleomórfico, queilite actínica e leucoplasia foram detectadas durante o primeiro exame de rastreamento. O linfonodo com aumento de volume foi detectado em uma segunda avaliação quando o paciente procurou atendimento (intervalo de um mês entre as consultas).

Tabela 7. Frequências e porcentagens de voluntários de acordo com o número de exames realizados e encaminhamentos.

	Gênero		Total n=125
	Masculino n=70	Feminino n=55	
Nº de exames			
1 exame	22 (30,9%)	27 (50,0%)	49 (39,2%)
2 exames	31 (43,6%)	22 (40,1%)	53 (42,4%)
3 exames	7 (9,8%)	2 (5,5%)	9 (8,0%)
4 exames	10 (12,7%)	4 (7,4%)	14 (10,4%)
Pacientes encaminhados	11	5	16
Pacientes que compareceram	9 (81,8%)	4 (80,0%)	13 (81,2%)

6. DISCUSSÃO

Pelo nosso conhecimento este é um dos poucos trabalhos de rastreamento no mundo com o objetivo de detectar desordens potencialmente malignas e malignas da cavidade bucal, de base populacional, longitudinal e direcionado para indivíduos do grupo de risco.

Como as DPM e o CEC bucal estão fortemente relacionados com a exposição ao fumo do tabaco e o consumo de bebidas alcoólicas, tanto usados isoladamente quanto associados, essa pesquisa objetivou concentrar o rastreamento num grupo considerado de risco para o desenvolvimento dessas lesões, ou seja, indivíduos com mais de 40 anos tabagistas/etilistas e ou ex-tabagistas/ex-etilistas. Além desse aspecto, o desenho da pesquisa foi voltado para um estudo populacional, utilizando os registros das USF participantes, e com a colaboração dos centros de referência (Orocentro e Centro de Oncologia do Hospital dos Fornecedores de Cana). Portanto, o nosso direcionamento para esse grupo de risco está em acordo com vários trabalhos que buscam avaliar a efetividade e custo benefício dos programas de rastreamento particularmente aqueles de base populacional (Sankaranarayanan *et al.*, 2000; Campisi e Margiotta, 2001; Downer *et al.*, 2006; Subramanian *et al.*, 2008). Assim a recomendação atual baseada em evidência emitida pela Associação Americana de Odontologia é de que os rastreamentos de base populacional para detecção do CEC e DPM devem ser realizados por meio de inspeção visual e exames táteis em indivíduos que fazem uso do tabaco, álcool ou ambos (Rethman *et al.*, 2010). Ademais, esses rastreamentos podem ser capazes de detectar o câncer bucal em estádios iniciais de desenvolvimento (Estádios I e II). A inclusão em nosso estudo de ex-tabagistas e ex-etilistas deve-se ao fato de que esses pacientes ainda podem apresentar risco para o desenvolvimento de CEC de boca principalmente se o paciente tem menos do que 10 anos de interrupção do hábito de fumo do tabaco (Warnakulasuriya *et al.*, 2010).

Com relação a calibração dos examinadores, os pesquisadores foram treinados na clínica de diagnóstico oral (Orocentro) da FOP-UNICAMP pelo período de 3 meses previamente ao início dos rastreamentos. Os pacientes rastreados e que apresentavam lesões suspeitas foram encaminhados para esse mesmo serviço de referência onde as lesões tiveram seus diagnósticos confirmados por meio de biópsia e exame histopatológico quando necessário. Somado a isso, durante todo o período da pesquisa os examinadores estiveram em constante processo de atualização quanto as lesões da mucosa bucal. Das cinco lesões suspeitas encaminhadas (1 leucoplasia/CEC, 1 adenoma pleomórfico/carcinoma ex-adenoma pleomórfico, 2 queilites actínicas e 1 CEC metastático) todas tiveram o seu diagnóstico confirmado no Orocentro. Os exames foram realizados por meio de inspeção visual e palpação com auxílio de iluminação branca normal. Dessa forma podemos supor que a sensibilidade dos rastreamentos para esses casos foram corroboradas, a despeito da falta de estabelecimento de um programa prévio na pesquisa de critérios de sensibilidade e especificidade. Segundo Shin *et al.* (2010), dentistas clínicos gerais não tem treinamento e experiência suficiente para distinguir lesões potencialmente malignas de lesões com características semelhantes, porém inócuas. Esses autores consideram que especialistas na identificação de CEC bucal podem reconhecer sutis alterações na mucosa bucal associadas com lesões precoces. Um estudo de rastreamento realizado por dois dentistas clínicos gerais em 292 trabalhadores de uma grande empresa comercial em Londres foi posteriormente reavaliado por um especialista em medicina oral, sendo encontrado cinco resultados falso-negativos e dois falso-positivos, produzindo uma sensibilidade total de 71% sendo esse valor considerado baixo pelos pesquisadores (Downer *et al.*, 1995). Os autores concluíram que dois fatores poderiam ter contribuído para esse baixo valor de sensibilidade. O primeiro seria o fato dos dentistas examinadores não terem recebido treinamento específico e padronização para o rastreamento antes do início dos exames. E o segundo, era de que 96% dos voluntários examinados já eram pacientes acompanhados pelos dois dentistas da

empresa, tornando-os de certa forma conscientes de que os participantes do estudo estavam sob constante supervisão. Os autores enfatizaram a necessidade de um treinamento específico tanto teórico quanto prático para o rastreamento de modo a aumentar a sensibilidade e especificidade nos exames. Por outro lado, muitos países em desenvolvimento utilizam agentes de saúde para a realização dos exames de rastreamento para DPM e CEC bucal. Os resultados quanto à sensibilidade na detecção das lesões de CEC e DPM nesses estudos tem variado de 51% a 76,6% (Sankaranarayanan *et al.*, 2000). Com relação ao nosso trabalho, os pacientes sempre foram avaliados por dois examinadores o que também pode ter contribuído para o correto encaminhamento dos cinco pacientes suspeitos. Semelhantemente, Nagao *et al.* (2002) durante o seu programa de rastreamento também utilizaram dois especialistas em medicina oral para a realização dos exames bucais.

Os exames de inspeção visual e palpação de indivíduos assintomáticos têm-se mostrado adequados para a detecção de desordens potencialmente malignas, câncer bucal e outras lesões da mucosa bucal, independentemente do número de participantes envolvidos. Nessa pesquisa foi possível detectar por meio da inspeção visual e palpação, que dos 125 voluntários rastreados, 55 (44%) apresentavam alterações na mucosa bucal. Devido a presença de mais de uma lesão em alguns pacientes um total 73 lesões da mucosa bucal foram identificadas. Usando metodologia similar, Nagao *et al.* (2002) avaliando o resultado do rastreamento em 484 voluntários japoneses trabalhadores em fábricas no Reino Unido, encontraram que 101 participantes (21,9%) apresentavam lesões da mucosa bucal. Os autores encontraram 16 indivíduos com leucoplasias e 3 com líquen plano bucal. Ademais, os autores também relataram a presença de hiperqueratose friccional, úlceras aftosas, *morsicatio buccarum*, úlcera traumática, papiloma e outras lesões. Da mesma forma, Campisi e Margiotta (2001) por meio de exames de inspeção visual avaliaram lesões da mucosa bucal em 118 homens italianos, encontrando 15 leucoplasias, 1 caso de câncer bucal e 5 casos de queilite actínica, além de úlceras traumáticas,

hiperqueratose friccional, candidose, língua saburrosa, estomatite nicotínica dentre outras lesões.

Nesse trabalho a forma de abordagem dos participantes foi por meio de convite, ou seja, os indivíduos eram convidados a participar de um programa de exames odontológicos para avaliação de problemas de saúde bucal. Dessa forma procurou-se reduzir o impacto psicológico sobre os participantes do rastreamento caso o convite fosse feito para a pesquisa de câncer bucal. O primeiro contato foi feito pelos agentes comunitários de saúde e quando o participante era entrevistado, o mesmo era esclarecido sobre a finalidade do estudo. Dos cerca de 800 indivíduos que preenchem os critérios por nós estabelecidos como grupo de risco, 125 (15,62%) participaram da pesquisa. Desses, 15 voluntários foram atendidos em suas residências por não comparecerem as USF para atendimento. O paciente com leucoplasia/CEC teve a lesão identificada inicialmente durante uma busca ativa em sua residência. Esse valor de adesão ao programa de rastreamento foi pequeno comparado com programas de rastreamento realizados em alguns países, como no Reino Unido e Índia. Downer *et al.* (1995) encontraram uma taxa de comparecimento aos exames de 53%. Diferentemente do nosso estudo, os voluntários eram trabalhadores em uma empresa, onde os dentistas encontravam-se à disposição para os exames durante o período de um ano. No entanto, outro estudo realizado em companhias japonesas também no Reino Unido, a taxa de comparecimento aos rastreamentos não pode ser calculada, mas os autores acreditam que aproximadamente 75% dos empregados da maioria das indústrias foram rastreados (Nagao *et al.*, 2002). O período de estudo foi de 8 meses e 51 companhias aceitaram o convite com 484 participantes no total. Entretanto, diferentemente do nosso estudo esses dois programas de rastreamento não foram focados em grupos de risco e sim para todo um grupo de trabalhadores com variados hábitos de vida. Uma variável que pode ter contribuído para a diferença quanto ao comparecimento para os exames entre o nosso estudo e os dois anteriores pode ter sido o fato de que os indivíduos nos estudos no Reino Unido tinham a sua disposição no ambiente de trabalho

profissionais disponíveis para a realização dos atendimentos. Porém, um estudo randomizado em Kerala na Índia, avaliou por meio de um programa de rastreamento, 87.655 (91%) indivíduos de 96.517 elegíveis (Sankaranarayanan *et al.*, 2005). A forma de abordagem foi feita por trabalhadores de saúde (nenhum deles dentistas ou médicos), que visitavam os participantes em suas residências, e faziam os exames de inspeção visual diretamente no local onde esses indivíduos moravam. Portanto, um maior número de participantes em nosso estudo poderia ser alcançado com visitas à residência da população pertencente a cada USF. Esse processo poderia ser mais facilmente efetuado devido ao fato de que rotineiramente os agentes comunitários de saúde fazem visitas regulares as residências dos pacientes. Dessa forma, com o levantamento prévio dos indivíduos pertencentes ao grupo de risco, um mapeamento poderia ser realizado e um direcionamento para o rastreamento dessa população efetuado. Como mencionado anteriormente, profissionais especializados em diagnóstico de doenças bucais deveriam efetuar os exames de inspeção. Muitos dos indivíduos convidados para participarem do programa de rastreamento, não puderam comparecer por estarem trabalhando no momento das consultas. No entanto, foram disponibilizados horários alternativos para que esses possíveis voluntários pudessem aderir ao programa, o que não aconteceu. Outra alternativa possível seria a inserção do programa de rastreamento para DPM e câncer bucal junto aos grupos antitabagismo, no qual os pacientes são acompanhados por um período médio de 3 meses, com orientações e tratamento médico e psicológico para aqueles que querem deixar de fumar.

Dentre os participantes do estudo, 51,2% eram tabagistas e 40,8% eram etilistas. Do total de fumantes houve uma distribuição igual entre homens e mulheres, com 32 indivíduos de cada gênero dentro desse grupo de risco. É interessante observar que estudos de rastreamento para DPM e CEC bucal tem demonstrado que ocorre uma maior proporção de indivíduos do gênero masculino que fazem uso do fumo do tabaco em comparação com o feminino (Bouquot e Gorlin, 1986; Bánóczy e Rigó, 1991; Sankaranarayanan *et al.*, 2000; Nagao *et al.*,

2002). Sankaranarayanan *et al.* (2005), observaram em seu estudo que a porcentagem de indivíduos do gênero masculino que faziam uso do fumo do tabaco tanto no grupo controle quanto no intervencionista era de 56% e 63%, respectivamente. No entanto, no gênero feminino, a prevalência foi de 1% para o grupo controle e de 3% para o intervencionista. No nosso estudo essa diferença entre os gêneros não foi observada, provavelmente porque nós direcionamos o rastreamento para uma população específica, considerada de alto risco para o desenvolvimento de desordens potencialmente malignas e carcinoma espinocelular. Quanto à proporção entre tabagistas e etilistas, Campisi e Margiotta (2001), observaram que o consumo de bebidas alcoólicas foi o hábito mais frequente na população estudada (73%) em comparação com os indivíduos que faziam uso do tabaco (40%). No entanto, todos os 118 indivíduos rastreados eram do gênero masculino, o que pode ter determinado essa diferença, além do que, o trabalho foi desenvolvido na Itália, onde o hábito de consumir vinho é bastante comum. Dos 86 etilistas, 84 declararam consumir vinho. No entanto, outro estudo mostrou que a proporção de tabagistas (29,6%) foi maior do que a de etilistas (17,8%) o que também foi observado em nosso estudo (Nagao *et al.*, 2002).

Tabagistas e etilistas simultâneos representaram 20% de toda a amostra. Quanto aos fumantes pudemos observar que 56,25% (36) dos participantes fumavam entre 10 e 20 cigarros/dia; 21,87% (14) entre 21 e 40 cigarros/dia; 18,75% (12) dos indivíduos fumavam menos de 10 cigarros/dia; e apenas dois mais do que 40 cigarros/dia. Estudos têm demonstrado uma relação evidente entre a intensidade e a duração do fumo do tabaco com o risco para o desenvolvimento do câncer bucal (Warnakulasuriya, 2010). Hashibe *et al.* (2007), encontraram que em sete de 15 estudos de caso-controle, ocorreu uma associação estatisticamente significativa entre fumantes de cigarro e o risco para o câncer de cabeça e pescoço nos indivíduos que não bebiam, incluindo uma relação dose-resposta para quantidade, duração e consumo acumulado. O risco do CEC para aqueles que fumavam entre 11-20 cigarros/dia foi de 2,36; para os que fumavam entre 21-30 cigarros/dia o risco foi de 3,58 e para os que fumavam

entre 31-40 cigarros/dia o risco foi de 4,46. Por outro lado, Lubin *et al.* (2009), compilando dados de 15 estudos caso-controle, encontraram que existiu uma relação inversa ou um efeito de potência reduzida quando havia o consumo de 15 ou mais cigarros/dia. Os autores observaram que o consumo de mais cigarros/dia por um curto período de tempo era menos prejudicial do que fumar menos cigarros/dia por um longo período de tempo. Esse mesmo padrão também foi observado por Hashibe *et al.* (2007), quando observou que para os indivíduos que fumavam mais de 40 cigarros/dia o risco diminuiu alcançando um valor de 2,69. Dessa forma, além do consumo diário (52 indivíduos fumavam mais de 10 cigarros/dia), é interessante observar que nos participantes do nosso trabalho, 96,88%, ou seja, 62 dos 64 tabagistas fumavam a mais de 20 anos, o que torna esses indivíduos de alto risco, e que devem permanecer sob acompanhamento para o desenvolvimento de possíveis DPM e CEC, não só da cavidade bucal, mas também para orofaringe, faringe e laringe (Hashibe *et al.*, 2007; Warnakulasuriya, 2010). Ademais, em nosso trabalho encontramos que 49 (39,2%) indivíduos eram ex-fumantes. Desses 17 (34,7%) pararam de fumar a menos de 5 anos; 9 (18,37%) pararam de fumar no período entre 6 e 10 anos; 7 (14,28%) deixaram de fumar no período de 11 e 20 anos e 16 (32,65%) indivíduos deixaram o hábito do fumo há mais de 20 anos. A esse respeito, Gandini *et al.* (2008) encontraram em um estudo de meta-análise que o risco relativo para o câncer da cavidade bucal era de 3,43 vezes maior para os fumantes em comparação com os ex-fumantes, que apresentaram um risco relativo de 1,40. Warnakulasuriya (2009) também relata que parar com o hábito leva a redução do risco, muito embora possa levar até dez anos para alcançar os mesmos níveis daqueles que nunca fumaram. Assim, dentro do nosso grupo, 23 pacientes poderiam ter um risco menor para o CEC bucal, uma vez que deixaram o hábito de fumar há mais de dez anos.

Com relação ao consumo do álcool como fator de risco isolado para o desenvolvimento de câncer, Hashibe *et al.* (2007), também encontraram que uma relação de risco para o câncer de cabeça e pescoço somente ocorreu com consumo elevado de bebidas alcoólicas, mais especificamente para aqueles

indivíduos que consumiam três ou mais doses de bebidas alcoólicas por dia. Dos 51 etilistas participantes, 18 (35,3%) consumiam mais de 2 doses/dia de bebidas alcoólicas e 29 (56,86%) consumiam bebidas alcoólicas ocasionalmente. Quanto ao hábito simultâneo do fumo do tabaco e de bebidas alcoólicas, no nosso estudo, 25 indivíduos eram fumantes e etilistas, o que os torna mais susceptíveis para o desenvolvimento de CEC bucal, uma vez que o etanol pode atuar como um iniciador ou promotor que aumenta a permeabilidade das células para outros carcinógenos ambientais, que nesses pacientes seriam aqueles oriundos do fumo do tabaco. Um estudo avaliou a compilação de dados de 17 estudos caso-controle (11.221 casos e 16.168 controles) com relação ao risco para o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço e subsítios anatômicos, pela associação do fumo do tabaco e consumo de bebidas alcoólicas (Hashibe *et al.*, 2009). Os autores encontraram que para a cavidade bucal, quando houve a associação do fumo do tabaco com bebidas alcoólicas o risco foi 4,78 vezes maior em comparação com 1,74 vezes para aqueles que somente fumavam e 0,79 para aqueles que somente bebiam. Com relação à quantidade do uso do tabaco e do álcool, os autores observaram que o risco para o câncer bucal foi maior nos indivíduos com um alto consumo desses dois fatores de risco. Para os que fumavam de 1 a 20 cigarros/dia e consumiam 3 ou mais doses/dia de bebidas alcoólicas o risco foi de 9,60 e para os que fumavam mais de 20 cigarros/dia e consumiam 3 ou mais doses/dia de bebidas alcoólicas o risco foi de 15,49 vezes. De forma semelhante, pelos nossos dados, dos 25 indivíduos que fumavam e bebiam, oito apresentam um risco maior para o desenvolvimento do CEC bucal devido a quantidade do fumo do tabaco e consumo de bebidas alcoólicas. Quatro fumavam entre 10 e 20 cigarros/dia e bebiam entre 2 e 4 doses/dia de bebidas alcoólicas. Outros dois indivíduos também fumavam entre 10 e 20 cigarros/dia, mas consumiam entre 5 e 6 doses/dia de bebidas alcoólicas, e somente um participante fumava entre 21 e 40 cigarros/dia e bebia entre 5 e 6 doses/dia bebidas alcoólicas. Dois desses oito pacientes apresentaram lesões suspeitas de DPM/CEC. Um paciente que fumava entre 10-20 cigarros/dia e bebia de 2-4 doses/dia, apresentava duas lesões

brancas bilaterais em região de retrocomissura, com suspeita clínica de leucoplasia/líquen plano, sendo encaminhado para o Orocentro por duas oportunidades, porém, o paciente não compareceu. O outro paciente que fumava entre 21-40 cigarros/dia e bebia entre 5-6 doses/dia de bebidas alcoólicas, apresentou no momento do primeiro exame uma leucoplasia. Após biópsia revelou displasia epitelial intensa e o paciente foi encaminhado para tratamento com o Cirurgião de Cabeça e Pescoço. No entanto, mesmo após numerosos contatos o paciente foi muito resistente e depois de um ano evoluiu para CEC. Portanto, com relação aos grupos que apresentam hábitos de risco, Sankaranarayanan *et al.* (2005), após avaliarem um estudo de base populacional de 9 anos sobre o resultado do rastreamento, relataram que para o grupo do tabaco, álcool ou ambos (grupos de risco), houve uma redução significativamente mais baixa na taxa de mortalidade comparado com o grupo controle (70 mortes no grupo rastreado contra 85 no controle). Esse mesmo estudo também mostrou que os pacientes sem hábitos de risco, tanto no grupo rastreado quanto no controle (não rastreado) durante o período de nove anos tiveram 15 e 2 casos de CEC da cavidade bucal, respectivamente. Entretanto, os pacientes com hábitos de risco, tiveram no grupo rastreado e controle 190 e 156 casos de CEC bucal, respectivamente. Esses resultados reforçam mais uma vez que os programas de rastreamento devem ser voltados para a população de risco. Assim os participantes do nosso grupo de rastreamento, principalmente os tabagistas, devem ser examinados periodicamente, já que pelos históricos possuem forte fator de risco associado ao estilo de vida. Além dessas medidas, orientações sobre o risco de desenvolvimento de câncer bucal associado ao fumo do tabaco isoladamente e ou associado ao consumo de bebidas alcoólicas, também devem ser enfatizadas. Nesse aspecto, os programas antitabagismo desenvolvido pelas USF podem ajudar no tratamento para o abandono de tais práticas. Também deve ser lembrado que para a região Sudeste do Brasil, onde os níveis socioeconômicos são mais elevados, pode haver uma maior propensão para o desenvolvimento de doenças crônico degenerativas, ao mesmo tempo em que se

observa uma maior expectativa de vida dos pacientes, fortalecendo a relação do câncer com a longevidade (Borges *et al.*, 2009). A esse respeito, cabe ressaltar que 45,6% dos participantes tinham idade acima de 60 anos.

Foram observadas 73 lesões da mucosa bucal em 55 participantes (44%) em nossa pesquisa. Dessas, a mais comum foi a candidose eritematosa associada à prótese total superior (26,1%), seguida de hiperqueratose friccional (24,65%), úlcera traumática (9,58%), hiperplasia fibrosa (9,58%) e queilite angular (1,36%). Desordens potencialmente malignas corresponderam a um caso de leucoplasia (1,36%) e dois casos de queilite actínica (3,73%). Dois casos de câncer foram observados. Um CEC de pulmão com diagnóstico obtido a partir de uma metástase em linfonodo supraclavicular direito e um CEC em borda lateral esquerda da língua evoluindo de uma leucoplasia na mesma região anatômica. Além dessas lesões, um (1,36%) caso de adenoma pleomórfico também foi identificado, sendo que após a realização da cirurgia foi constatado histopatologicamente que se tratava de um carcinoma ex-adenoma pleomórfico.

Todas as 19 lesões de candidose eritematosa na nossa amostra ocorreram no palato duro e podem ser explicadas pela infecção oriunda de uma inadequada higienização das próteses totais superiores, causando clinicamente uma área eritematosa no palato duro dos pacientes. Uma vez detectada tal alteração clínica, os pacientes foram orientados quanto à correta higienização com solução de hipoclorito de sódio a 2,5%, sendo que em todos os casos pôde ser observada remissão das lesões. O outro caso se refere à presença de queilite angular em uma paciente portadora de próteses totais e com perda de dimensão vertical e que também apresentava candidose eritematosa associada à prótese total superior. Campisi e Margiotta (2001) também encontraram em 118 indivíduos rastreados, que as lesões de candidose corresponderam a 7,3% do total de lesões; quatro lesões ocorreram na língua, duas no palato duro e dois casos de queilite angular.

Quanto aos 18 casos de hiperqueratose friccional, 14 ocorreram em rebordo alveolar, 2 em região retromolar, um na mucosa jugal e um em borda lateral da língua. Este foi o segundo grupo mais prevalente em nosso estudo.

Porém, no estudo de Nagao *et al.* (2002), este tipo de lesão foi o mais comum, representando 56 casos de um total de 106 lesões da cavidade bucal. Esses mesmos autores também encontraram duas (1%) lesões de úlcera traumática e seis (2,7%) outras lesões benignas que não tiveram um diagnóstico estabelecido. Em nosso estudo, as úlceras traumáticas representaram 15,6% (11) dos casos, hiperplasias fibrosas 9,58% (7) dos casos e outras lesões benignas computaram 16,43% (12) do total. Campisi e Margiotta (2001) também relataram a presença de 13 (11,89%) outras lesões do total de 109, valor esse muito similar ao nosso, sendo também encontrados dois casos (1,81%) de hiperplasia fibrosa. Com relação às úlceras traumáticas esses autores fizeram a classificação dessas lesões em conjunto com as lesões brancas de hiperqueratose friccional. Não houve nenhuma relação estatisticamente significativa entre as lesões bucais e o fumo do tabaco, consumo de bebidas alcoólicas ou a combinação desses dois fatores de risco. As diferenças percentuais observadas em maior número em nossos casos de úlceras traumáticas e hiperplasias fibrosas em comparação com os trabalhos de Campisi e Margiotta (2001) e Nagao *et al.* (2002) podem refletir uma condição dentária ou protética deficiente, levando a um maior trauma na mucosa bucal adjacente. Uma avaliação da condição dentária em termos de higiene e também quanto à qualidade das próteses poderia ajudar a esclarecer tais condições.

A queilite actínica é uma condição que afeta principalmente o lábio inferior de homens com pele clara, com mais de 50 anos e que relatam história de exposição crônica e excessiva a radiação ultravioleta do sol, sendo também considerada uma desordem potencialmente maligna (Markopoulos, Albanidou-Farmaki e Kayavis, 2004). A associação do tabaco como fator etiológico da queilite actínica e do CEC de lábio, apesar de pouco relatado, também tem sido implicado, principalmente nos indivíduos que tem o hábito crônico de deixar o cigarro sobre o lábio (Huber e Terezhalmay, 2006). Nos dois casos de queilite actínica por nós observados, os pacientes eram de pele clara, relataram ter exposição por longo tempo ao sol, com idades acima de 50 anos (57 e 69 anos) e

do gênero masculino. No entanto, os pacientes não eram nem fumantes e nem ex-fumantes, apenas etilistas, sendo então o único fator de risco a exposição solar. No rastreamento realizado por Campisi e Margiotta (2001), os autores relataram cinco casos de queilite actínica. Quanto aos fatores de risco, observaram que todos os cinco pacientes exerciam trabalhos externos, quatro fumavam e bebiam e um era ex-fumante e ex-etilista. Os autores encontraram que o exame histopatológico de duas lesões mostrou displasia moderada. Nos nossos dois casos, as duas lesões foram removidas por biópsia excisional e os exames histopatológicos mostraram displasia epitelial leve. Os pacientes foram orientados sobre o risco da exposição solar e para usarem protetores solares labiais. Encontram-se em acompanhamento a cada seis meses na USF de referência e sem sinais de recidiva.

O adenoma pleomórfico é um tumor benigno de glândula salivar caracterizado microscopicamente por um pleomorfismo arquitetural. Elementos epiteliais e mioepiteliais estão comumente imersos em um tecido mucóide, mixóide ou de aparência condróide. É o mais comum dos tumores de glândulas salivares, afetando indivíduos entre a quinta e sexta décadas de vida (idade média de 46 anos) com ligeira predileção pelo gênero feminino. Quanto à localização, 80% ocorrem na glândula parótida, 10% na submandibular e outros 10% nas glândulas salivares menores da cavidade bucal, nasal, seios paranasais e trato respiratório e digestivo superior. Clinicamente apresentam-se como massas indolores de crescimento lento. No palato, os tumores são usualmente encontrados unilateralmente na junção dos palatos duro e mole. No palato duro o adenoma pleomórfico se apresenta fixo devido à proximidade com o mucoperiósteo subjacente (Eveson *et al*, 2005). Apresentando as mesmas características descritas anteriormente, o nosso primeiro voluntário que participou dos exames de rastreamento era do gênero feminino, 78 anos de idade, com tumefação em região posterior do palato duro do lado esquerdo, de consistência firme à palpação e sem sintomas associados à lesão. A paciente fumava cachimbo todos os dias há mais de 42 anos. A mesma foi encaminhada para o

Orocentro da FOP-UNICAMP, porém só compareceu dois meses depois, após ter sido examinada em sua própria residência e conduzida pelo pesquisador responsável. Foram realizadas punção aspirativa por agulha fina e biópsia incisional da lesão, cujos laudos citológico e histopatológico foram de adenoma pleomórfico. A paciente foi encaminhada para o Cirurgião de Cabeça e Pescoço para tratamento. Porém, em dois exames realizados três e quatro meses após a biópsia, a paciente ainda não tinha se submetido ao tratamento cirúrgico da lesão. Após um ano da realização da biópsia, a paciente foi submetida ao procedimento cirúrgico da lesão, tendo o exame histopatológico da peça cirúrgica sido compatível com carcinoma ex-adenoma pleomórfico. Segundo Gnepp *et al.*, (2005), o carcinoma ex-adenoma pleomórfico origina-se pela malignização do componente epitelial de um adenoma pleomórfico pré-existente. Semelhantemente ao nosso caso, acometem pacientes cerca de uma década a mais que os pacientes com adenoma pleomórfico e quando envolvem glândulas salivares menores a localização mais comum é o palato. Apesar de muitos dos carcinomas ex-adenomas pleomórficos terem como fator etiológico o acúmulo de instabilidades genéticas em adenomas pleomórficos pré-existentes de longas datas, o fumo do tabaco (hábito da paciente), não tem sido relacionado com tal evento (Gnepp *et al*, 2005). Pelo nosso conhecimento esse é o primeiro caso de tumor de glândula salivar identificado em programas de rastreamento.

O câncer de pulmão é o tipo de neoplasia maligna mais comum no mundo, com cerca de 90% dos casos ocorrendo em homens com um passado de grande exposição ao consumo do tabaco. Em comparação com os não fumantes, os tabagistas têm cerca de 20 a 30 vezes maior risco de desenvolver câncer de pulmão. Geralmente é detectado em estágios avançados da doença, uma vez que nos estágios iniciais é assintomático. Devido a isso, o câncer de pulmão permanece como uma doença altamente letal. A sobrevida média em cinco anos é de 12% a 20% (INCA, 2009). No entanto, desenvolvimento de metástases para linfonodos cervicais não é comum. Um dos participantes da nossa pesquisa apresentou-se em um segundo exame de rastreamento relatando aumento de

volume na região supraclavicular direita. O paciente era do gênero masculino, fumante (20 cigarros/dia por mais de 20 anos), assintomático e sem nenhuma lesão ou alteração em mucosa bucal. Através de biópsia do linfonodo foi diagnosticado tumor primário no pulmão. Devido ao estágio avançado da doença o paciente foi submetido à radioterapia e quimioterapia. Porém, no último rastreamento (11 meses após o primeiro exame), o paciente relatou estar com recidiva na região do linfonodo comprometido inicialmente, passando por novo protocolo de quimioterapia. Infelizmente, quando há comprometimento linfonodal por uma neoplasia esse indica estágio avançado da doença. Shuman *et al.* (2010), relataram que o objetivo fundamental dos programas de rastreamento é a identificação de indivíduos de risco susceptíveis a uma doença para a qual a detecção precoce é possível. No caso de neoplasias malignas pulmonares outros protocolos de rastreamento para detecção precoce, são obviamente necessários. No entanto, tanto o CEC bucal quanto o câncer de pulmão, compartilham o mesmo fator de risco, o fumo do tabaco. Dessa forma não somente o cirurgião-dentista, mas todos os membros das equipes de saúde nas USF poderiam atuar em nível de prevenção primária, com orientações aos fumantes sobre os riscos associados ao fumo do tabaco e encaminhamento dos mesmos para participação em grupos antitabagismo, atuando dessa forma preventivamente não apenas sobre o câncer de pulmão e da cavidade bucal, mas também sobre todas as outras neoplasias malignas que compartilham do mesmo fator de risco, tais como os cânceres de laringe, faringe, esôfago e trato urinário inferior (Gandini *et al.*, 2008).

Dos 125 voluntários por nós avaliados, apenas um apresentou leucoplasia (borda lateral posterior esquerda da língua), representando 0,8% do total de indivíduos rastreados. A prevalência média estimada da leucoplasia bucal, em todo mundo, é de aproximadamente 2%, como demonstrado em um trabalho de revisão sistemática realizado por Petti (2003). No entanto, estudos epidemiológicos têm encontrado que a prevalência das leucoplasias bucais pode variar entre 0,2% a 14,6%, dependendo do país de origem, da natureza da

população investigada, do padrão de uso do tabaco e dos critérios adotados para a definição de leucoplasia (Napier e Speight, 2008). Apesar do nosso trabalho ter sido realizado em indivíduos considerados de risco, a incidência de somente um caso durante os 15 meses de rastreamento pode estar relacionada com o baixo número da amostra. Quanto ao critério por nós adotado para a definição de leucoplasia foi o de uma mancha ou placa branca da mucosa bucal que não podia ser caracterizada clínica ou histopatologicamente como nenhuma outra doença ou desordem (Warnakulasuriya *et al.*, 2007). Estudos de rastreamento para desordens potencialmente malignas e câncer bucal com número de participantes semelhante ao do nosso trabalho, também tem relatado a presença de leucoplasia bucal nos indivíduos rastreados. Downer *et al.* (1995) avaliando 292 indivíduos com idade igual ou maior que 40 anos, encontrou 9 casos de leucoplasia (2,9%), sem no entanto identificar nenhum caso de carcinoma espinocelular. Os autores relataram que os indivíduos que fumavam mais de 20 cigarros/dia (fumantes pesados), tinham um risco três vezes maior para ter um diagnóstico positivo de leucoplasia/líquen plano. No entanto, não foi feita a correlação entre os indivíduos que apresentavam leucoplasia e os fumantes. O paciente do nosso trabalho detectado com leucoplasia era fumante (21-40 cigarros/dia) e etilista (5-6 doses/dia). Os dois primeiros exames histopatológicos da lesão realizados em duas oportunidades distintas evidenciaram presença de displasia intensa. Porém, no último exame histopatológico foi evidenciada a presença de um carcinoma espinocelular invasivo. Outro estudo também relatou a presença de 16 lesões leucoplásicas (3,3%) em 484 indivíduos rastreados com idade igual ou maior que 29 anos (Nagao *et al.*, 2002). Os autores observaram que 13 (81,25%) das lesões estavam associadas com o fumo do tabaco, sendo sete pacientes (43,75%) considerados fumantes pesados (mais de 20 cigarros/dia). Também nesse trabalho não foi encontrada nenhuma lesão maligna. Porém, num trabalho de rastreamento realizado em 118 indivíduos do gênero masculino com idade igual ou maior que 40 anos, Campisi e Margiotta (2001), identificaram a presença de 15 (12,7%) lesões leucoplásicas, sendo 10 (66,7%) em fumantes e etilistas, e um

caso de carcinoma espinocelular em borda lateral direita da língua, em um paciente também fumante e etilista. Semelhantemente ao nosso estudo, os autores relataram que foram feitas biópsias em todos os casos de lesões suspeitas. Importante é observar que diferentemente dos outros programas de rastreamento acima relatados, o nosso estudo foi prospectivo, sendo possível detectar a evolução da lesão leucoplásica para o carcinoma espinocelular na mesma região anatômica, visto que o paciente foi muito resistente ao tratamento.

Segundo Napier e Speight (2008), existe uma tendência para transformação maligna nos primeiros cinco anos a partir do diagnóstico de uma leucoplasia. Esses mesmos autores consideram que as leucoplasias bucais quando acometem borda lateral de língua, e que apresentam-se clinicamente como áreas granulares ou vermelhas teriam maior probabilidade para se transformarem em um CEC. No paciente por nós rastreado o CEC desenvolveu-se a partir de uma leucoplasia em borda lateral de língua que apresentava na primeira avaliação característica granular. Silverman *et al.* (1976), também em um estudo de base populacional encontraram num período de acompanhamento de dois anos 6 casos de CEC bucal, desenvolvendo-se a partir de 4.762 indivíduos com leucoplasia, uma taxa de 0,13%. Semelhantemente ao nosso caso, os autores observaram que todos os indivíduos que desenvolveram carcinoma eram fumantes ou fumantes e mascadores de tabaco. No entanto, contrariamente ao nosso achado, nenhum dos casos de CEC ocorreu na língua e nem as lesões leucoplásicas que evoluíram para CEC, apresentaram displasia epitelial previamente a malignização. Porém, outro estudo avaliando a transformação maligna de 235 casos de leucoplasia em CEC bucal por um período médio de 7,2 anos, encontrou que dos 45 casos de CEC, 13 ocorreram na língua, e que das 22 displasias epiteliais, 8 sofreram transformação maligna (Silverman, Gorsky e Lozada, 1984). De forma semelhante ao trabalho anterior, a taxa de transformação maligna foi maior no segundo ano de acompanhamento. Diferentemente do que nós observamos, o maior número de carcinomas ocorreu em pacientes não

fumantes. Entretanto os autores não descreveram no estudo os hábitos de risco da população estudada.

A quase totalidade dos estudos de rastreamento para desordens potencialmente malignas e câncer bucal são transversais, com o exame de inspeção visual da cavidade bucal sendo realizado uma única vez em cada indivíduo. (Bouquot e Gorlin, 1986; Bánóczy, Gintner, Dombi, 1991; Downer *et al.*, 1995; Campisi e Margiotta, 2001; Nagao *et al.*, 2002; Antunes, Toporcov e Wünsch-Filho, 2007). Além disso, esses programas também não têm sido direcionados para indivíduos com hábitos de risco, fumantes e etilistas, apesar de concluírem que os exames de rastreamento são mais efetivos em detectar aquelas lesões nesse grupo específico. Dessa forma, o nosso planejamento inicial foi de realizar 4 exames de inspeção visual em cada participante do programa de rastreamento por um período de 18 meses e avaliar a evolução desses pacientes de risco para a presença e o desenvolvimento de DPM e CEC bucal. Dos 125 voluntários, 39,2% foram examinados uma única vez, 42,4% foram examinados duas vezes, 8,0% três vezes e 10,4% quatro vezes. Assim, mais da metade dos participantes (60,8%) foram examinados mais de uma vez. O intervalo médio de exames entre as consultas foi de 4 meses. Dadas as devidas proporções, no estudo conduzido por Sankaranarayanan *et al.* (2005), foram realizadas 3 rodadas de exames de inspeção visual em uma população elegível de 96.517 indivíduos, porém com intervalo de três anos entre as consultas. Quanto à participação dos indivíduos na pesquisa, os autores encontraram que 91% dos participantes foram rastreados uma única vez, 55% duas e 30% três vezes. A diferença observada na participação entre o nosso estudo e o de Sankaranarayanan *et al.* (2005) deve-se principalmente a forma de abordagem dos participantes, uma vez que esse último realizou os exames de inspeção visual diretamente em suas residências, abrangendo um número maior de pessoas. Outra diferença foi a inclusão de indivíduos com idade maior ou igual a 35 anos e que faziam ou não uso de fatores de risco tais como tabaco e ou álcool. No entanto, a despeito da grande diferença de indivíduos envolvidos nos estudos, podemos observar que a cada exame de

rastreamento houve uma redução na frequência dos participantes. Apesar dos autores não relatarem o motivo de tal redução, acreditamos que no nosso caso, um dos principais fatores pode ter sido o fato dos participantes entenderem que as avaliações possibilitariam tratamento odontológico convencional. Muitos dos participantes edêntulos achavam que pelo fato de não terem dentes não necessitavam realizar exames periódicos da cavidade bucal. Outro fator importante a ser considerado seria o objetivo das consultas em buscar lesões malignas, o que pode ter provocado uma repulsa dos participantes para a sequência dos atendimentos.

Quanto ao encaminhamento dos pacientes com lesões ao Orocentro da FOP-UNICAMP, 16 participantes foram encaminhados devido à presença de lesões, sendo que 13 pacientes (81,2%) compareceram, 9 do gênero masculino e 4 do feminino (81,8% e 80,0%, respectivamente). Desse total, somente cinco lesões encontravam-se dentro da categoria de lesões suspeitas. Dos três participantes que não acolheram os encaminhamentos, um paciente apresentava lesões brancas bilaterais em mucosa jugal com hipótese diagnóstica de leucoplasia/líquen plano, outro apresentava lesão em rebordo alveolar superior sugestiva de fístula, e por fim uma paciente apresentava uma lesão mista branca e vermelha em região do palato mole com palato duro. O primeiro paciente foi examinado três vezes e apesar de ser esclarecido sobre a necessidade de uma avaliação mais detalhada não compareceu ao Orocentro. O segundo foi avaliado em duas oportunidades e da mesma forma não retornou mais para nova avaliação. A última paciente foi examinada uma única vez na residência de sua filha e apesar de constantemente informada pela agente de saúde sobre a necessidade de comparecimento ao centro de referência (Orocentro), julgava que não era necessário e também não retornou para nova avaliação. No ensaio randomizado controlado de base populacional realizado na Índia, dos pacientes que receberam rastreamento e produziram resultados positivos para DPM e câncer bucal, somente 63% acolheram os encaminhamentos para confirmação do diagnóstico com um médico e, se necessário, com realização de biópsia

(Sankaranarayanan *et al.*, 2005). Porém, o baixo número de indivíduos que aderiram ao nosso programa de rastreamento, não nos permite avaliar os percentuais de comparecimento como significativos. Por outro lado, um aspecto muito consistente do nosso estudo, foi o fato de podermos disponibilizar para os participantes do programa de rastreamento, tratamento adequado em centros de referência (Orocentro da FOP-UNICAMP e Centro de Oncologia do Hospital dos Fornecedores de Cana-CEON). Assim, no nosso estudo, tivemos a preocupação em não somente identificar as lesões e fazer o encaminhamento, mas principalmente realizar o diagnóstico e tratamento das lesões quando possíveis. Os casos de doença maligna ou que necessitavam de tratamento médico foram encaminhados para um centro especializado para o tratamento de tais condições (CEON). Outro aspecto positivo foi o fato de que os pacientes com lesões malignas ou DPM puderam ter acompanhamento realizado pelas equipes de saúde das USF, por meio dos agentes comunitários. Antunes, Toporcov e Wünsch-Filho (2007), afirmam que as campanhas de rastreamento para o diagnóstico precoce do câncer bucal tornam-se ineficazes quando um efetivo sistema de referência, com capacidade para atender à demanda reprimida não é estabelecido previamente ao programa.

Dois casos devem ser aqui considerados de forma mais detalhada com relação ao acolhimento dos encaminhamentos tanto para a elucidação diagnóstica quanto para o posterior tratamento. No caso da paciente com adenoma pleomórfico/carcinoma ex-adenoma pleomórfico, essa só compareceu para realização da biópsia 2 meses após o exame de inspeção visual e para o tratamento cirúrgico 12 meses depois da consulta inicial. A peça cirúrgica da lesão removida confirmou tratar-se de um carcinoma ex-adenoma pleomórfico. A paciente ainda terá que ser submetida a uma nova cirurgia, e se houver o mesmo espaço de tempo para esse procedimento o prognóstico será bem mais desfavorável. No entanto, não nos é possível afirmar se o espaço de tempo entre a realização da biópsia e a cirurgia foi suficiente para a transformação do adenoma pleomórfico em carcinoma, ou se no momento da primeira biópsia a

lesão já se tratava de um carcinoma ex-adenoma pleomórfico. Quanto ao paciente identificado inicialmente com leucoplasia e depois confirmado em duas oportunidades com displasia epitelial intensa, o mesmo também não acatou o encaminhamento em tempo hábil, e aqui diferentemente do caso anterior a probabilidade da transformação da lesão leucoplásica em CEC no mesmo local pode ter sido fortemente influenciada pela não realização do tratamento indicado no momento oportuno. Dessa forma, esse último paciente teve o seu prognóstico completamente alterado no período de tempo de 12 meses por falta de acolhimento ao encaminhamento para tratamento. É importante ressaltar que durante todo esse intervalo de tempo o paciente foi orientado sobre a condição da lesão e também sobre a influência dos fatores de risco sobre a progressão da lesão. Destacamos ainda, que todas as facilidades para diagnóstico e tratamento foram disponibilizadas. Segundo Antunes, Toporcov e Wünsch-Filho (2007), a lógica do rastreamento em câncer é identificar casos ainda em fase inicial e assintomático, para os quais, supostamente, as intervenções terapêuticas podem ser benéficas, tanto em termos de sobrevida quanto em qualidade de vida. No entanto, somente a primeira parte da assertiva pôde ser experimentada nesses dois pacientes. Portanto, consideramos que somente um programa de rastreamento baseado em inspeção visual e palpação não são suficientes para se alcançar aqueles objetivos, mas um programa concomitante de informação e conscientização sobre o câncer bucal e os fatores de risco associados devem ser constantemente transmitidos à população.

Outro ponto a ser levantado refere-se aos dados obtidos pelo nosso trabalho, os quais poderão servir de base para a elaboração de novas políticas públicas de saúde de modo a obter um melhor conhecimento sobre o estigma das DPM e CEC bucal na cidade de Piracicaba. O nosso estudo também mostrou ser viável a implementação de um programa de rastreamento de base populacional permanente, baseado em exames de inspeção visual e palpação, uma vez que se trata de um procedimento de baixo custo e de logística simples e fácil. Sem dúvida, existem facilidades operacionais e de infraestrutura tanto das USF quanto

dos centros de referência para encaminhamento, diagnóstico e tratamento dos pacientes. No entanto, entendemos que é necessária uma abordagem mais abrangente e incisiva quanto ao aspecto educacional sobre a associação do câncer de boca com os hábitos de risco. Essa abordagem deveria envolver a população como um todo e não somente os indivíduos de risco, além de todos os profissionais de saúde que trabalham nas USF.

Por fim, gostaríamos de ressaltar que o exame visual da boca apresenta facilidades naturais para a abordagem clínica do cirurgião-dentista e não induz desconforto para o paciente que está sendo examinado. Este fato é importante porque exames de inspeção visual e palpação sistemática, disciplinada e detalhada da cavidade bucal são capazes de identificar lesões em estágios iniciais, contribuindo dessa forma para uma menor taxa de mortalidade e melhor qualidade de vida desses pacientes.

7. CONCLUSÕES

1. O programa de rastreamento possibilitou identificar lesões bucais, desordens potencialmente malignas e malignas em uma grande porcentagem dos participantes;
2. Uma avaliação a cada seis meses parece ser um intervalo de tempo suficiente para um adequado acompanhamento dos participantes de risco em programas de rastreamento;
3. O programa se mostrou viável de ser realizado, de baixo custo e com logística simples;
4. Apesar de todo esforço possibilitando acesso aos serviços de referência, houve baixa adesão da população sinalizando para um maior treinamento e divulgação do programa de rastreamento.

REFERÊNCIAS*

- Ahmedin J, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistical, 2010. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2010; 60(5):1-24.
- Altieri A, Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Dal Maso L, Talamini R, Levi F, Negri E, Rodriguez T, La Vecchia C. Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. Oral Oncology. 2004; 40(9):904-9.
- Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, García-Cuellar CM, Guido-Rímenez M, Méndez-Martínez R, García-Carrancá A. High association of human papillomavirus with oral cancer: a case control study. 2008; 39(2):189-197.
- Antunes JLF, Toporcov TN, Wünsch-Filho V. Resolutividade da campanha de prevenção e diagnóstico precoce do câncer bucal em São Paulo, Brasil. Ver Panam Salud Publica. 2007; 21(1): 30-36.
- Axéll T. Occurrence of leukoplakia and some other oral White lesions among 20.333 adult Swedish people. Community Dent Oral Epidemiol. 1987; 15(1): 46-51.
- Bánóczy J, Rigó O. Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system in a Hungary. Community Dent Oral Epidemiol. 1991; 19(5):265-7.
- Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Tobacco use and oral leukoplakia. Journal of Dental Education. 2001; 65(4):322-327.
- Bergamasco VD, Marta GN, Kowalski LP, Carvalho AL. Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço. 2008; 37(1):15-19.
- Borges DML, Sena MF, Ferreira MAF, Roncalli AG. Mortalidade por câncer de boca e condição socioeconômica no Brasil. Cad Saúde Pública. 2009; 25(2): 321-327.

* De acordo com a norma UNICAMP/FOP, baseadas na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

- Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 1986; 61(4): 373-381.
- Bouquot JE, Ephros H. Erythroplakia: the dangerous red mucosa. *Pract Periodontics Aesthet Dent*. 1995; 7(6):59-67.
- Campisi G, Margiotta V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in an Italian study population. *J Oral Pathol Med*. 2001; 30(1):22-28.
- Campisi G, Giovannelli L, Aricò P, Lama A, Di Liberto C, Ammatuna P, D'Angelo M. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 98(6):705-711.
- Campisi G, Giovannelli L. Controversies surrounding human papillomavirus infection, head and neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment. *Head Neck Oncol*. 2009; 1(8): 1-7.
- Carvalho AL, Kowalski LP. Oral cavity cancer: literature comparison regarding the differences between developing and developed countries. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2002; 28(3): 31-38.
- Carvalho AL, Singh B, Spiro RH, Kowalski LP, Shah JP. Cancer of the oral cavity: A comparison between institutions in a developed and a undeveloped nation. *Head Neck*. 2004; 26(1): 31-38.
- Chaudhary AK, Singh M, Sundaran S, Mehrotra R. Role of human papillomavirus and its detections in potentially malignant and malignant head and neck lesions: update review. *Head Neck Oncol*. 2009; 5(2): 71-77.
- Chocolatewala N, Chaturvedi P. Role of human papillomavirus in the oral carcinogenesis: An Indian perspective. *J Cancer Res Ther*. 2009; 5(2): 71-77.
- Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Cianfriglia C, Marandino F, Perrone Donnorso R, Vocaturo A. Incidence of human papillomavirus infection in oral leukoplakia. Indications for a viral aetiology. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006; 25(1): 21-28.
- Dietrich T, Reichart PA, Schiefele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 2004; 40(3): 158–163.

- Doobaree IU, Landis SH, Linklater KM, El-Hariry I, Moller H, Tyczynski J. Head and neck cancer in South East England between 1995–1999 and 2000-2004: An estimation of incidence and distribution by site, stage and histological type. *Oral Oncol.* 2009; 45(9): 809-814.
- Downer MC, Evans AW, Hughes Hallett CM, Jullien JA, Speight PM, Zakrzewska JM. Evaluation of screening oral cancer and precancer in a company headquarters. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1995; 23(2): 84-8.
- Downer MC, Jullien JA, Speight PM. An interim determination of health gain from oral cancer and precancer screening: 1. Obtaining health state utilities. *Community Dent Health.* 1997; 14(3): 139-142.
- Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of measures of effectiveness in screening for oral cancer and pre-cancer. *Oral Oncol.* 2006; 42(6): 551-560.
- Eveson JW, Kusafuka K, Stenman G, Nagao T. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *Tumours of the oral cavity and the Oropharynx. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours.* Lyon: IARC Press, 2005.
- Figuero-Ruiz EF, Carretero-Peláez MA, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gómez G, Moreno López LA. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med Oral.* 2004; 9(1): 14-23.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve PM, Boyle P. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008; 122(1): 155-164.
- Gnepp DR, Brandwein-Gensler MS, El-Naggar AK, Nagao T. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *Tumours of the oral cavity and the Oropharynx. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours.* Lyon: IARC Press, 2005.
- Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ, Aghi MB, Bhonsle RB, Daftary DK, Murti PR, Shah HT, Sinor PN. Intervention study for primary prevention of oral cancer among 36 000 Indian tobacco users. *Lancet.* 1986; 31(8492): 1235-9.

- Hashibe M, Mathew B, Kuruvilla B, Thomas G, Sankaranarayanan R, Parkin DM, Zhang ZF. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. *Cancer Epidemiol Bio Prevention*. 2000; 9(7): 639-645.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(10): 777– 789.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang AC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(2): 541-550.
- Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J National Cancer Institute*. 2003; 95(23): 1772-1783.
- Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after consumption: Methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis*. 1997; 18(9): 1739-1743.
- Honorato J, Camisasca DR, Dias FL, de Faria PAS, Lourenço SQC. Análise de sobrevivência global em pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca no INCA no ano de 1999. *Rev Bras Epidemiol*. 2009; 12(1): 69-81.
- Huber MA, Terezhalmay GT. The patient with actinic cheilosis. *General Dent*. 2006; 54(4): 274-282.
- Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
- Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
- International Agency for Research on Cancer Monographs. The evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: alcohol and alcoholic beverages. Volume 44. Lyon: International Agency for research on cancer. 1988; Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos49.php>.

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5): 1-24.
- Johnson N. Tobacco use and oral cancer: A global perspective. *Journal of Dental Education.* 2001; 65(4): 328-339.
- Johnson N, Franceschi S, Ferlay J, et al. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Tumours of the oral cavity and the Oropharynx. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press, 2005.
- Kademani D, Bryan Bell R, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, Homer L. Prognostic factor in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2005; 63(11): 1599-1605.
- Kleinman DV, Swango PA, Neissen LC. Epidemiologic studies of oral mucosal conditions – methodologic issues. *Community Dentistry and Oral Epidemiology.* 1991; 19(50): 129-40.
- La Vecchia C, Franceschi S, Fávero A, Talamini R, Negri E. Alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. Pattern of risk in Italy is different from that in Denmark. *British Medical Journal.* 1999; 318(7193): 1289-1290.
- Lay KM, Sein K, Myint A, Ko SK, Pindborg JJ. Epidemiologic study of 600 villagers of oral precancerous lesions in Bilugyun: preliminary report. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1982; 10(3): 152-155.
- Lim K, Moles DR, Downer MC, Speight PM. Opportunistic screening for oral cancer and precancer in general dental practice; results of a demonstration study. *Br Dent J.* 2003; 194(9): 497-502.
- Lockhart PB, Norris Jr. CM, Pullian C. Dental factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol.* 1998; 34(2): 133-139.
- Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37(2): 63-69.
- Losi-Guembaroviski R, Menezes RP, Polisel F, Chaves VN, Kuasne H, Leichsenring A, et al. Epidemiologia do câncer bucal em pacientes do Paraná, sul do Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2009; 25(2): 393-400.

- Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn D, Wei Q et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2009; 170(8): 937-947.
- Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol.* 2009; 45(6): 461-467.
- Mackaig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head & Neck.* 1998; 20(3): 250-265.
- Marchioni DML, Fisberg RM, Góis Filho JF, Kowalski LP, Carvalho MB, Abrahão M et al. Dietary patterns and risk of oral cancer: a case-control study in São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2007; 41(1): 19-26.
- MacLeod NMH, Saeed NR, Ali EA. Oral cancer: Delay in referral and diagnosis persist. *British Dental Journal.* 2005; 198(11): 681-684.
- Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathological characteristics in 65 cases. *Oral Diseases.* 2004; 10(4): 212-216.
- Mashberg A, Barsa P. Screening for oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *CA: A Cancer Journal for Clinician.* 1984; 34(5): 262–8.
- Mashberg A, Feldman LJ. Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. *Am J Surg.* 1988; 156(4): 273-275.
- Mehta FS, Pindborg JJ, Gupta PC, Daftary DK. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India. *Cancer.* 1969; 24(4): 832-849.
- Mehta FS, Shroff BC, Gupta PC, Daftary DK. Oral leukoplakia in relation to tobacco habits. A ten year follow-up study of Bombay policemen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972; 34(3): 426-433.
- Moles DR, Downer MC, Speight PM. Meta-analysis of measures of performance report in oral cancer and precancer screening studies. *Brit Dent J.* 2002; 192(6): 340-344.
- Nagao T, Warnakulasuriya S, Gelbier S, Yuasa H, Tsuboi S, Nakagaki H. Oral pre-cancer and the associated risk factors among industrial workers in Japan's oversea enterprises in the UK. *J Oral Pathol Med.* 2002; 32(5): 257-264.

- Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37(1): 1-10.
- Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, Tavani A. Atributable risk for oral cancer in Northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993; 2(3): 189-193.
- Neville BW, et. al. *Patologia Oral e Maxilofacial.* 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002.* CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2005; 55(2): 74-108.
- Petersen PE. Oral cancer prevention and control – The approach of the World Health Organization. *Oral Oncology.* 2008; 45(4): 454-460.
- Petridou E, Zavras AI, Lefatzis D, Dessypris G, Laskaris G, Doklanakis G et al. The role of diet and specific micronutrients in the etiology of oral carcinoma. *Am Cancer Society.* 2002; 94(11): 2981-2988.
- Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol.* 2003; 39(1): 770-780.
- Petti S, Scully C. Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non-to moderate-drinking adults: A matched case-control study. 2006; 42(4): 521-527.
- Piemonti ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39(7): 513-584.
- Regezi JA, Ciubba JJ, Jordan RCK. *Patologia Oral: correlações clinicopatológicas.* 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia – a review. *Oral Oncol.* 2005; 41(6): 551-561.
- Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM et al. Evidence-Based Clinical Recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinoma. *J Am Dent Assoc.* 2010; 141(5): 509-20.
- Roede-Petersen B. Effect on oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982; 62(2): 164–167.

- Sand L, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM. Human papilloma viruses in oral lesions. *Anticancer Res.* 2000; 20(2B): 1183-1188.
- Sankaranarayanan R, Mathew B, Jacob BJ, Thomas G, Somathan T, Pisani P, et al. Early findings from a community-based, cluster-randomized, controlled oral cancer screening Trial in Kerala, India. The Trivandrum Oral Cancer Screening Study Group. *Cancer.* 2000; 88(3): 664-73.
- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomized controlled trial. *Lancet.* 2005; 365(4): 1927-1933.
- Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Negassa A, Kowalski LP, Oliveira BV, et al. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol.* 1999; 150(11): 1129 – 37.
- Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(21): 1626-1636.
- Scully C. Oral cancer; the evidence for sexual transmission. *Brit Dent J.* 2005; 199(4): 203-207.
- Scully C. *Medicina oral e maxillofacial: bases do diagnóstico e tratamento.* 2^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009.
- Scully C, Bagan JV. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009; 15(6): 388-399.
- Scully C, Felix DH. Oral Medicine — Update for the dental practitioner. Oral cancer. *British Dental Journal.* 2006; 200(1): 13-17.
- Scully C, Felix DH. Oral Medicine — Update for the dental practitioner. Red and pigmented lesions. *British Dental Journal.* 2005; 199(10): 639-645.
- Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J National Cancer Institute.* 1998; 90(21): 1626-1636.
- Seitz HK, Stickel F. Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism. *Genes Nutr.* 2010; 5(1): 121-128.

- Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer*. 1975; 36(3): 1021-1028.
- Shin D, Vigneswaran N, Gillenwater A, Richards-Kortum R. Advances in fluorescence imaging techniques to detect oral cancer and its precursors. *Future Oncol*. 2010; 6(7): 1143-1154.
- Shuman AG, Entezami P, Chernin AS, Wallace NE, Taylor JMG, Hogikyan ND. Demographics and efficacy of head and neck cancer screening. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 143(3): 353-360.
- Siegel MA, Kahn MA, Palazzolo MJ. Oral câncer: A prosthodontic diagnosis. *Journal of Prosthodontics*. 2009; 18(1): 3-10.
- Silverman S, Bhargava, K, Mani, N J, Smith, LW and Malaowalla, AM Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. *Cancer*. 1976; 38(4): 1790–1795.
- Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer*. 1984; 53(3): 563-568.
- Sirois DA, Kerr AR, Robbins M, Goldberg J, Rolnitzky L, Bermudez F et al. Oral cancer detection: prospective comparison of clinical, visual, cyto-and Histopathological test. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon*. 2010; 110(2): e34-35.
- Smith LW, Bargava K, Mani NJ, Silverman S, Malaowalla AM, Billimoria KF. Oral cancer and precancerous lesions in 57,518 industrial workers in Gujarat, India. *Indias J Cancer*. 1975; 12(2): 118-123.
- Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klussmann JP, Lee JH, Wang D, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer*. 2004; 108(5): 766-772.
- Subramanian S, Sankaranarayanan R, Bapat B, Somanathan T, Thomas G, Mathew B, Vinoda J, Ramadas K. Cost-effectiveness of oral cancer screening: results from a cluster randomized controlled trial in India. *Bull World Health Organ*. 2009; 87(1): 200-206.

- Talamini R, Franceschi S, Barra S *et al.* The role of alcohol in oral and pharyngeal cancer in non-smokers, and of tobacco in non-drinkers. *Int J Cancer.* 1990; 46(3): 391-393.
- Toledo ALA, Koifman RJ, Koifman S, Marchioni DML. Dietary patterns and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study in Rio de Janeiro, Brasil. 2010; 26(1): 135-142.
- van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 2010; 46(6): 423-425.
- Van Oijen MG, Slootweg PJ. Oral field cancerization: carcinogen-induced independent events or micrometastatic deposits? *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention.* 2000; 9(3): 249-256.
- Velly AM, Franco EEL, Schlecht N, et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 1998; 34(4): 284-91.
- Warnakulasuriya KAAS, Ekanayake ANI, Sivayoham S, Stjernsward J, Pindborg JJ, Sobin LH, et al. Utilization of primary care workers for early detection of oral cancer and precancer cases in Sri Lanka. *Bull WHO.* 1984; 62(2): 243–50.
- Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Wall. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36(10):575-580.
- Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification system: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37(3): 127-133.
- Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer – an appraisal of controversies. *Brit Dent J.* 2009; 207(10): 471-475.
- Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Peidr  EC, Preshaw PM, Walter C, Wennstr m JL, Bergstr m J. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dental Journal.* 2010; 60(1): 7-30.
- Wight AJ, Ogden GR. Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer: a review. *Oral Oncol.* 1998; 34(6): 441-7.

- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>
- World Health Organization Collaboration Centre for Oral Precancerous Lesions. Definitions of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978; 46: 513-539.
- World Health Organization. IARC Monographs Programme finds betel-quid and areca-nut chewing carcinogenic to humans. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/priarc/en/print.html>

ANEXO I: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**



CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "**Busca ativa de lesões bucais, lesões malignas e potencialmente malignas da cavidade bucal em quatro Unidades de Saúde da Família (USF) na cidade de Piracicaba**", protocolo nº 107/2009, dos pesquisadores Marco Aurelio Carvalho de Andrade e Marcio Ajudarte Lopes, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 21/08/2009.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "**Screening for oral lesions, malignant and potentially malignant oral lesions in four family health units in Piracicaba city**", register number 107/2009, of Marco Aurelio Carvalho de Andrade and Marcio Ajudarte Lopes, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 08/21/2009.

Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas
Secretário
CEP/FOP/UNICAMP

Prof. Dr. Jacks Jorge Junior
Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.

ANEXO II

Ficha de Inquérito – População de risco para o Câncer de Boca

USF: _____ Nome: _____ Prontuário: _____

Nascimento: __/__/____ Sexo () 1- M 2- F Cor () 1- Negro 2- Pardo 3- Branco 4- Amarelo

A: Tabagista () 1-Sim 2-Não B: Ex-tabagista () 1-Sim 2-Não C: Usa álcool () 1-Sim 2-Não

D: Ex-usuário de álcool () 1-Sim 2-Não

E: Número de cigarros (todos os tipos) que fuma ou fumava ao dia ()

1- <10 2- 10 a 20 3- 21 a 40 4- >40

F: Tipo de cigarro () OBS: pode ser mais de uma opção

1- Papel 2- Cachimbo 3- Palha/Corda 4- Charuto

G: Há quanto tempo fuma ou por quanto tempo fumou ()

1- <5 anos 2- 6 a 10 anos 3- 11 a 20 anos 4- > 20 anos

H: Há quanto tempo parou de fumar ()

1- <5 anos 2- 6 a 10 anos 3- 11 a 20 anos 4- > 20 anos

I: Qual o tipo de bebida alcoólica usa ou usava () OBS: pode ser mais de uma opção

1- Pinga 2- Cerveja 3- Vinho 4- Outras destiladas

J: Número de doses diárias somando todas as bebidas que faz ou fazia uso ()

1- < 2 doses 2- 2 a 4 doses 3- 5 a 6 doses 4- > 7 doses 5- uso ocasional

K: Há quanto tempo faz ou por quanto tempo fez uso de álcool ()

1- <5 anos 2- 6 a 10 anos 3- 11 a 20 anos 4- > 20 anos

L: Há quanto tempo parou de usar álcool ()

1- <5 anos 2- 6 a 10 anos 3- 11 a 20 anos 4- > 20 anos

Data da avaliação clínica	Examinador	Presença de lesões orais	Conduta/Data do próximo exame