

***Heloísa Helena Pinho Veloso***  
***José Manuel Peixoto Caldas***



**INTERVENÇÃO PRECOCE NO CÂNCER ORAL:**  
**um problema de saúde pública**

**Autores/Organizadores**



**Heloísa Helena Pinho Veloso** - Professor associado UFPB/CCS/DOR; Pós Doctor em Saúde Pública -Universidade do Porto; Doutora em Medicina Dentária - Universidade do Porto; Doutora em Odontologia/Endodontia FOP/UPE; Mestre em Dentística-Endodontia FOP-UPE, Professora nos Programas de Pós Graduação: Mestrado Profissional Saúde da Família MPSF/RENASF/UFPB e Mestrado Profissional em Gerontologia da UFPB; Criadora e Coordenadora do Programa ERO.



**José Manuel Peixoto Caldas** - Full Professor at the Federal University of Paraíba (UFPB) Brazil; Senior Researcher at the Institute of Public Health of the University of Porto; Full Professor at the University of Montreal Canada.

*Heloísa Helena Pinho Veloso*  
*José Manuel Peixoto Caldas*

**INTERVENÇÃO PRECOCE NO CÂNCER ORAL:**  
**um problema de saúde pública**



Março de 2021

## CONSELHO EDITORIAL

Assis Souza de Moura – Doutor  
Belarmino Mariano Neto – Doutor  
Ednaldo Alves dos Santos – Mestre  
Edneide Dias de Aquino – Especialista  
Geovanna Cristina F. S. Rodrigues - Mestra  
Guinaldo da Costa Lira Júnior – Especialista  
José Martins Cavalcante – Mestre  
José André Francisco Filho – Especialista  
José Romário Araújo da Silva – Mestre

Luana Patrícia Costa Silva – Mestra  
Luciano da Silva – Doutor  
Mércia Moura Nogueira – Especialista  
Ozonias de Oliveira Brito Júnior – Mestra  
Rhaissa Elida Silva de Moraes – Especialista  
Rodolpho Raphael O. Santos – Especialista  
Rodrigo Emanuel de F. Apolinário – Mestre  
Roslaina Falcão Soares – Mestra

## CONSELHO TÉCNICO-CIENTÍFICO

Almudena Garcia Manso – PhD – Consultor *ad hoc*  
Cássius Guimarães Chai – Doutor  
Antônia Leda Oliveira Silva – Doutora  
Luciana Silveira Campos – Doutora  
Adriane Tenório Dourado Chaves – Doutora

### DIAGRAMAÇÃO

*Luis Carlos Kehrlé*  
E-mail: [luis.kehrle@gmail.com](mailto:luis.kehrle@gmail.com)

### CAPA

*Luis Carlos Kehrlé,*  
Sobre a foto “*Saillac*”, de Heloísa Helena Pinho Veloso.

Os membros do Conselho editorial são voluntários(as) e, em hipótese alguma, recebem qualquer remuneração para o desempenho de suas atividades. Os textos são de inteira e exclusiva responsabilidade dos(as) autores(as). Os membros do Conselho Editorial não respondem pela originalidade dos textos assinados.

---

V443 Veloso, Heloísa Helena Pinho  
Intervenção Precoce no Câncer Oral: Um problema de saúde pública / Heloísa Helena Pinho Veloso, José Manuel Peixoto Caldas. -- João Pessoa: Mídia Gráfica e Editora, 2021.

186p.  
Formato: PDF (eBook)

ISBN: 978-65-88318-15-7  
1. Saúde e Cidadania. 2. Câncer 3. Câncer Oral 4. Tratamento Odontológico.

UFPB/BC

CDU: 614  
CDU: 616

---

Reserva-se aos autores a exclusividade do direito de utilização, publicação ou reprodução desta obra, conforme preceitua o art. 5º, inciso XXVII, da Constituição da República Federativa do Brasil, a Lei Federal nº 4.944, de 06.04.1966, a Lei Federal nº 5.988, de 14.12.1973 – (Lei dos Direitos Autorais – LDA), e a Lei Federal nº 9.610, de 19.02.1990.



[PORTUGUÊS](#)

[ESPANHOL](#)

[FRANCÊS](#)

[INGLÊS](#)

## DEDICATÓRIA

À minha mãe **BERTHA PINHO VELOSO LOPES** (*in memoriam*), motivo das minhas lutas, das minhas transformações e adaptações em prol de uma saúde pública mais humanizada. Você me ensinou através da arte do amor que ser feliz não é ter uma vida perfeita, mas utilizar as perdas para refinar a paciência, as falhas para esculpir a serenidade, usar a dor para lapidar o prazer e os obstáculos, sem jamais desistir de mim mesma e das pessoas que amo.

Ao **PROF. DR. JOSÉ MANUEL PEIXOTO CALDAS**, mestre, amigo, orientador e parceiro, toda minha gratidão. Você me apresentou, através de seu exemplo de integridade, humildade e dedicação a beleza da Saúde Pública. Obrigada, José, pela sua confiança, carinho, respeito, por toda sua dedicação, amor, preocupação em ensinar e por representar um grande motivo de orgulho de ser sua amiga. Aprendi com a sua simplicidade que as pessoas mais felizes sabem fazer o melhor das oportunidades que aparecem em seus caminhos, e que a felicidade aparece para aqueles que choram, se machucam, que tentam e buscam sempre e reconhecem a importância das pessoas que passaram por suas vidas, te adoro.

Ao **PROF. DR. HENRIQUE BARROS**, presidente do Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP)/Catedrático da Universidade do Porto (UP) e ao Prof. Dr. Paulo Melo, da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (UP), todo o meu respeito, reconhecimento e agradecimento.

**SAILLAC**, meu Shangri-lá, village localizada na região de Corrèze/França, que me inspirou, que me fez sonhar e a seguir um caminho com a visão das estrelas, mesmo sem a certeza de nada. Agradeço a Deus o privilégio de ter conhecido o milagre do amor, mas no meio do caminho encontrei o acaso, me assustei, tropecei e mudei o caminho. Nesse novo caminho encontrei a Saúde Pública com toda as suas belezas e necessidades, encontrei mais adiante a antropologia me apresentando a sua perspectiva da saúde e da doença, me mostrando os porquês, antes desconhecidos e não compreendidos, em seguida vejo correndo ao meu encontro as representações sociais me fazendo compreender o sentido da vida e do nosso destino.

HELOÍSA HELENA PINHO VELOSO



PORTUGUÊS

ESPAÑOL

FRANÇÊS

INGLÊS



[PORTUGUÊS](#)

[ESPAÑOL](#)

[FRANÇÊS](#)

[INGLÊS](#)

## DEDICATORIA

Ami madre **BERTHA PINHO VELOSO LOPES** (*in memoriam*), la fuerza de mis luchas, transformaciones y adaptaciones en beneficio de una salud pública más humanizada. Me enseñaste, a través del arte del amor, que ser feliz no es tener una vida perfecta, sino utilizar las pérdidas para dibujar la paciencia, los fracasos para esculpir la serenidad, utilizar el dolor para perfeccionar el placer y los obstáculos, sin renunciar nunca a mí ni a las personas que amo.

Al **PROFESOR DR. JOSÉ MANUEL PEIXOTO** Caldas, maestro, amigo, consejero y compañero, todo mi agradecimiento. Usted me introdujo, a través de su ejemplo de integridad, humildad y dedicación en el mundo de la Salud Pública. Gracias, José, por tu confianza, cariño, respeto, por la dedicación, el amor, la preocupación en la enseñanza y por representar un gran motivo de orgullo por ser su amiga. Aprendí con su sencillez que las personas más felices saben aprovechar las oportunidades que aparecen en sus caminos, y que la felicidad aparece para aquellos que lloran, se lastiman, que siempre tratan y buscan y reconocen la importancia de las personas que han pasado por sus vidas, te quiero.

Al **PROF. DR. HENRIQUE BARROS**, Catedrático y Presidente del Instituto de Salud Pública de la Universidad de Porto (ISPUP) y al Prof. Dr. Paulo Melo, de la Facultad de Medicina Dentaria de la Universidad de Porto (UP), mi admiración, reconocimiento y agradecimiento.

**SAILLAC**, mi Shangri-lá, pueblo situado en la región de Corrèze/Francia, que me inspiró, que me hizo soñar y seguir un camino iluminado por las estrellas, sin la certeza de nada. Agradezco a Dios el milagro de haber conocido el milagro del amor, pero en medio del camino me encontré con el infortunio, me asusté, tropecé y cambié de ruta. En este nuevo sendero me deparé con la Salud Pública (la salud en plural) y además la antropología, mostrándome los porqués, antes desconocidos, no comprendidos, y como las representaciones sociales me ayudarán a comprender el sentido de la vida y nuestro destino.

HELOÍSA HELENA PINHO VELOSO



PORTUGUÊS

ESPAÑOL

FRANCÊS

INGLÊS



## DÉDICACE

À ma mère **BERTHA PINHO VELOSO LOPES** (*in memoriam*), la force de mes luttes, de mes transformations et de mes adaptations au service d'une santé publique plus humanisée. Tu m'as appris, à travers l'art de l'amour, qu'être heureux, ce n'est pas avoir une vie parfaite, mais utiliser les faiblesses pour obtenir de la résistance, les échecs pour sculpter la sérénité, utiliser la douleur pour parfaire le plaisir et les obstacles, sans jamais renoncer à moi-même et aux personnes que j'aime.

Au professeur **DR JOSÉ MANUEL PEIXOTO CALDAS**, professeur, ami, conseiller et camarade, toute ma gratitude. Vous m'avez présenté, par votre exemple d'intégrité, d'humilité et de détermination au monde de la santé publique. Merci, José, pour ta confiance, ton affection, ton respect, ton engagement, ton amour, ton souci de l'enseignement et pour être une grande source de motivation pour tes amis. J'ai appris avec ta simplicité que les personnes les plus heureuses savent profiter des opportunités qui se présentent sur leur chemin, et que le bonheur apparaît pour ceux qui pleurent, qui sont blessés, qui essaient toujours de chercher et de reconnaître l'importance des personnes qui sont passées par leur vie, je t'aime.



[PORTUGUÊS](#)

[ESPANHOL](#)

[FRANÇÊS](#)

[INGLÊS](#)

Au **PROF. DR HENRIQUE BARROS**, Président de l'Institut de Santé Publique de l'Université de Porto (ISPUP) et au Prof. Dr. Paulo Melo, de la Faculté de Médecine Dentaire de l'Université de Porto (UP), mon admiration, ma reconnaissance et ma gratitude.

**SAILLAC**, mon Shangri-la, un village situé dans la région de Corrèze / France, qui m'a inspiré, qui m'a fait rêver et suivre un chemin illuminé par les étoiles, sans la certitude de rien. Je remercie Dieu pour le bonheur d'avoir connu le miracle de l'amour, mais au milieu de la route j'ai rencontré le hasard, j'ai eu peur, j'ai trébuché et j'ai changé d'itinéraire. Dans ce nouveau parcours, j'ai rencontré la Santé Publique (la santé au pluriel) et aussi l'anthropologie, me montrant le pourquoi et le comment, jusqu'alors inconnus et non compris, et comment les représentations sociales me permettront de comprendre le sens de la vie et de notre destin.

HELOÍSA HELENA PINHO VELOSO



PORTUGUÊS

ESPAÑOL

FRANÇÊS

INGLÊS



[PORTUGUÊS](#)

[ESPAÑOL](#)

[FRANÇÊS](#)

[INGLÊS](#)

## DEDICATION

To my mother **BERTHA PINHO VELOSO LOPES** (*in memoriam*), the reason for my struggles, my transformations and adaptations in favor of a more humanized Public Health. You taught me through the art of love that to be happy is not to have a perfect life, but to use losses to refine patience, failures to sculpt serenity, to use pain to polish pleasure and obstacles, without ever giving up on myself and the people I love.

To **PROF. DR. JOSÉ MANUEL PEIXOTO CALDAS**, master, friend, advisor and partner, all my gratitude. You introduced me, through your example of integrity, humility and dedication, to the beauty of Public Health. Thank you, José, for your trust, affection, respect, for all your dedication, love, concern in teaching and for representing a great reason for pride in being your friend. I learned with your simplicity that the happiest people know how to make the best of the opportunities that appear in their paths, and that happiness appears to those who cry, get hurt, who always try and seek and recognize the importance of the people who have passed through their lives. I love you.

To **PROF. DR. HENRIQUE BARROS**, President of the Institute of Public Health of the University of Porto (ISPUP)/Professor of the University of Porto (UP) and Prof. Dr. Paulo Melo, of the Faculty of Dental Medicine of University of Porto (UP), all my respect, recognition and thanks.

**SAILLAC**, my Shangri-lá, a village located in Corrèze/France, which inspired me, which made me dream and follow a path with the vision of the stars, even without the certainty of anything. I thank God for the privilege of having known the miracle of love, but in the middle of the path I met chance, I got scared, I stumbled and changed the path. On this new path I found Public Health with all its beauty and needs, further on I found Anthropology presenting me with its perspective on health and disease, showing me the whys, previously unknown and not understood, then I see running towards me the Social Representations making me understand the meaning of life and our destiny.

HELOÍSA HELENA PINHO VELOSO



PORTUGUÊS

ESPAÑOL

FRANÇÊS

INGLÊS



## PREFÁCIO

### CÂNCER E SAÚDE ORAL

Cerca de 450.000 novos casos de câncer oral são diagnosticados ao ano em todo o mundo segundo a OMS. Desses indivíduos recém-diagnosticados, apenas um pouco mais da metade estará vivo em 5 anos (aproximadamente 57%) um número que não melhorou significativamente nas últimas décadas. Apesar da taxa de mortalidade por câncer oral ser mais alta do que a dos cânceres dos quais ouvimos falar rotineiramente, como câncer cervical, linfoma de Hodgkin, câncer de laringe, câncer de testículos e muitos outros, este tipo de patologia tem tido pouca atenção por parte dos media e muitas vezes esquecida das Políticas dos Programas Nacionais de Saúde Pública.

Historicamente, a taxa de mortalidade associada a esse câncer é particularmente alta, não porque seja difícil de descobrir ou diagnosticar, mas devido ao câncer ser rotineiramente descoberto no final de seu desenvolvimento. Hoje, (2021) essa afirmação ainda é verdadeira, já que não existe um programa abrangente em muitos países mesmo ditos de primeiro mundo como Estados Unidos ou Europa para rastrear oportunisticamente a doença, e sem que a descoberta em estágio avançado seja mais comum. Outro obstáculo para a descoberta precoce (e resultando em melhores resultados) é o advento de um vírus, o HPV16, contribuindo

mais para a taxa de incidência de cânceres orais, principalmente na parte posterior da boca (orofaringe, tonsilas, base do áreas da língua) que muitas vezes não produzem lesões visíveis ou descolorações que historicamente têm sido os primeiros sinais de alerta do processo da doença na parte anterior (frente) da boca.

Frequentemente, o câncer oral só é descoberto quando o câncer tem metástase para outra região, provavelmente os gânglios linfáticos do pescoço. O prognóstico neste estágio de descoberta é significativamente pior do que quando é detectado em uma área intraoral localizada. Além da metástase, nesses estágios finais, o tumor primário teve tempo de invadir profundamente as estruturas locais.

O câncer oral é particularmente perigoso porque em seus estágios iniciais pode não ser percebido pelo paciente, já que frequentemente pode prosperar sem produzir dor ou sintomas que eles possam reconhecer prontamente e porque tem um alto risco de produzir um segundo tumor primário. Isso significa que os pacientes que sobrevivem ao primeiro encontro com a doença têm risco até 20 vezes maior de desenvolver um segundo câncer. Este fator de risco elevado pode durar de 5 a 10 anos após a primeira ocorrência. Existem vários tipos de câncer oral, mas cerca de 90% são carcinomas de células escamosas. Os outros cânceres orais muito menos comuns são os cânceres ACC e MEC que, em comparação, são relativamente raros, mas altamente mortais, pois a profundidade de conhecimento sobre eles é muito menor do que o SCC.

O presente livro/manual organizado e auspiciado pela Presidente do ERO – prevenção e reabilitação oral do paciente com câncer, vem através de nove capítulos desde a epidemiologia, passando pela etiologia, diagnóstico, tratamento e planejamento, contribuir para a intervenção e ação no combate a este flagelo de saúde pública que é o Câncer Oral.

Tem por público alvo: os profissionais de saúde em geral (médicos de família, saúde comunitária, odontólogos) e os estudantes universitários de ciências da saúde em particular dos PALOP's (Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa) daí que se tenha optado por duas edições uma física e outra digital em e-book de modo a facilitar a sua difusão e chegar a todos independentemente da sua localização geográfica.



Resultado do estágio de Pós-doutoramento da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Heloísa Helena Pinho Veloso no Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto este produto não quis ser mais um texto sobre o tema, mas sim um Manual Prático que contribuísse para a formação daqueles que se dedicam na luta contra o câncer oral em regiões tão sumamente esquecidas como são os Países Africanos de Língua Portuguesa.

Por isso, o meu bem-haja à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Heloísa Helena Pinho Veloso pelo seu trabalho e empenho numa saúde mais humanizada e ao serviço dos demais.

**JOSÉ MANUEL PEIXOTO CALDAS**

*Investigador Integrado do ISPUP*

*Professor Titular Convidado da UFPB*

*Guest Professor at the University of Montreal*





## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA</b> .....	4
<b>PREFÁCIO - CÂNCER E SAÚDE ORAL</b> .....	12
<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	17
<b>MECANISMOS BIOMOLECULARES ASSOCIADOS À GÊNESE DO CÂNCER ORAL</b>	
<i>Cláudia Roberta Leite Vieira de Figueiredo</i> .....	19
<b>EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO</b>	
<i>Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva</i>	
<i>Maria Cecília Freire de Melo</i>	
<i>Paulo Cardoso Lins Filho</i>	
<i>Thuanny Silva de Macêdo</i>	
<i>Arnaldo de França Caldas Júnior</i> .....	45
<b>ASPECTOS CLÍNICOS DO CÂNCER ORAL</b>	
<i>Maria Sueli Marques Soares</i>	
<i>Ana Carolina Lyra de Albuquerque</i>	
<i>Marcus Setally Azevedo Macena</i> .....	66
<b>CÂNCER NA CAVIDADE ORAL ASSOCIADO AO HPV E HIV</b>	
<i>Otávio Soares Pinho Neto</i>	
<i>Ana Alayde Werba Saldanha</i>	
<i>Cledy Eliana Santos</i> .....	81
<b>DIAGNÓSTICO TARDIO DO CÂNCER DE BOCA: UM DESAFIO AINDA NÃO SUPERADO</b>	
<i>Dejanildo Jorge Veloso</i>	
<i>Paula Ângela S. M. A. Cunha</i> .....	91

## NOVAS TECNOLOGIAS NO DIAGNÓSTICO DO CâNCER ORAL

*Maria Regina Almeida Menezes*

*Heloísa Helena Pinho Veloso*

*Miranildo Daniel Silva Júnior*

*Esdras Gabriel Alves Silva*

*Mávio Eduardo Azevedo Bispo*..... 107

## CâNCER ORAL: DESAFIOS E CUIDADOS NO TRATAMENTO ODONTOLÓGICO

*Heloísa Helena Pinho Veloso*

*José Manuel Peixoto Caldas*..... 122

## A RELAÇÃO DO CIRURGIÃO BUCO MAXILO FACIAL E O CâNCER ORAL

*Ana Cláudia Amorim Gomes*

*Emanuel Dias*

*Allan Vinicius Martins-de-Barros*

*Bruno de Macedo Santana*..... 139

## O IMPACTO DO CâNCER BUCAL NA SAÚDE PÚBLICA

*Raquel Venâncio Fernandes Dantas*

*Hugo Ramalho Sarmento*

*Ruth Venâncio Fernandes Dantas*..... 157

**SOBRE OS AUTORES**..... 174





## APRESENTAÇÃO

O progresso da odontologia tem experimentado inovações em todos os segmentos científicos. A interdisciplinaridade no processo terapêutico de uma enfermidade tem sido uma perspectiva contemporânea real. Um grande avanço que foi conquistado foi o equilíbrio e maturidade de grupos de excelência trabalharem em conjunto, respeitando e valorizando todas as suas individualidades e potencialidades.

A prerrogativa de apresentar o livro de autoria da Profa. Helóisa Helena Pinho Veloso direcionado à **Intervenção precoce no câncer oral – um problema de saúde pública** me possibilita o direito de uma prévia análise, a qual me oportuniza reportar o imenso prazer desta dádiva. O produto da pesquisa que está expresso em todas as páginas contempla os mecanismos biomoleculares da gênese da mais ameaçadora enfermidade humana, passa pela frequência e caminha em direção aos detalhes clínicos associados ao câncer oral. Incorpora ainda neste texto literário os aspectos relativos a todos os problemas advindos do diagnóstico tardio, o conhecimento das novas tecnologias que poderão ser aplicadas na identificação precoce desta enfermidade e os cuidados que devem ser tomados durante os procedimentos terapêuticos. A interação entre o profissional e a enfermidade, o bucomaxilofacial e o câncer oral, acrescido do impacto da doença na saúde pública constituem um desfecho precioso e aplicável ao contexto atual de um

tratamento mais humanizado. A abrangência e reflexão científica contida em cada capítulo representa rica fonte de informação, com a qual poderá saciar com conhecimentos atuais os profissionais da odontologia.

O livro constitui uma representação autêntica da expressão de estudo e pesquisa dentro da vida da autora. Este ser humano de infinitas qualidades, como a bravura e a brandura, Profa. Heloísa Veloso, cujo cultivo da caridade e desprendimento à causa alheia nos deu à prova desta bela obra científica. A prática de sua própria existência, para quem bem a conhece mostra de forma clara e autêntica seu envolvimento com o ser humano, e em especial com a promoção da saúde e da vida. Tudo isto reflete também sua missão nesta jornada terrena. A valorização e melhoria da qualidade da vida humana realça sua grandeza humana.

O juízo de análise referente à conduta e procedimento frente a uma condição de enfermidade muito especial, que propaga preocupação e medo na humanidade, pode ser atenuado com a cuidadosa leitura deste livro, o qual tive o privilégio de apresentá-lo e recomendá-lo como uma excelente leitura que trará recompensa.

CARLOS ESTRELA



## MECANISMOS BIOMOLECULARES ASSOCIADOS À GÊNESE DO CÂNCER ORAL

CLÁUDIA ROBERTA LEITE VIEIRA DE FIGUEIREDO

### INTRODUÇÃO

Células tumorais originam-se de células saudáveis que sofreram alterações genéticas ou epigenéticas na maquinaria biológica que comanda os processos de divisão, diferenciação e morte celular (BRASILEIRO FILHO, 2016).

Tais processos podem ser, concisamente, representados pela seguinte cadeia: uma proteína extracelular denominada “Fator de Crescimento” interage com um receptor específico na superfície da célula, atuando como um ligante. O complexo receptor-ligante gera sinais excitatórios/inibitórios conduzidos por mensageiros intracelulares (“proteínas transdutoras de sinal”) até o núcleo, ativando/desativando os “fatores de transcrição”, os quais disparam/inibem a transcrição dos genes codificados por proteínas associadas ao controle dos processos supraditos (KRISHNA *et al.*, 2015).

Sob esta ótica, a oncogênese é passível de ser definida como o evento multifatorial que culmina no surgimento do câncer, no qual um grande número de modificações genéticas ou epigenéticas afetam os genes (ou a sua regulação/expressão) que controlam as vias sinalizadoras da divisão, diferenciação e da morte celular

e que são, comumente, denominados proto-oncogenes e genes e supressores de tumor (JAIN, 2019).

É fato amplamente sedimentado na literatura pertinente que fatores ambientais podem, por meio de eventos genéticos e epigenéticos, provocar variações em proto-oncogenes e nos genes supressores de tumor, interferindo na modulação homeostática dos acima citados mecanismos, sendo capaz de inserir-se na sequência molecular do processo da oncogênese.

Nesse enfoque, a mudança estrutural dos proto-oncogenes (que codificam proteínas estimuladoras da divisão celular), ou variações da regulação da sua expressão, por meio dos mecanismos da hiperexpressão ou amplificação gênica, resultariam em versões alteradas desses proto-oncogenes, formando os denominados oncogenes, o que implicaria no aumento quantitativo ou qualitativo dos seus produtos, representados pelas proteínas promotoras do crescimento – oncoproteínas (KRISHNA *et al.*, 2015).

De modo contrário, alterações estruturais (deleção, por exemplo) ou regulatórias (silenciamento gênico, exemplificativamente) dos genes supressores de tumor (genes que, fisiologicamente, codificam proteínas reguladoras da divisão celular, estimulando a morte de células geneticamente instáveis), culminariam na perda ou diminuição da função repressora pertinente ao controle da proliferação celular atípica, o que poderia resultar na formação tumoral (KRISHNA *et al.*, 2015).

É, portanto, no bojo dessas modificações gênicas (a exemplo das amplificações, rearranjos e translocações), que acontece a sobre-expressão dos proto-oncogenes (gerando os denominados oncogenes) e a subexpressão ou inativação (por exemplo, por deleção e/ou por mecanismos epigenéticos, a exemplo da hipermetilação/desacetilação) dos genes supressores de tumor (KRISHNA *et al.*, 2015).

O primeiro evento estaria relacionado à aquisição da autonomia celular relativa à sinalização para a divisão celular, enquanto o segundo seria responsável pela diminuição dos sinais estimuladores da morte de células instáveis, formando grupos celulares geneticamente transformados, dotados de vantagens proliferativas em relação às células saudáveis, e aptos a formar tumores, processo que se designa *tumorogênese* (WARD, 2002).



Nesse prisma, importa sublinhar que o Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Oral, à semelhança dos demais tipos de câncer, enquadra-se, igualmente, nesse amplo cenário etiopatogênico que alicerça o intrincado mecanismo da oncogênese.

## A CARCINOGENESE ORAL

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022 sejam diagnosticados no Brasil 15.190 novos casos de câncer de boca e orofaringe (11.180 em homens e 4.010 em mulheres). Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição; e, de 3,71 para cada 100 mil mulheres, sendo o 13º mais frequente entre todos os tipos de cânceres (ESTATÍSTICA PARA CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE-INSTITUTO ONCOGUAIA, 2020).

O Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Oral (CCECO) é usualmente considerado o sexto câncer mais frequente em todo o mundo, sendo o mais comum na Índia, onde representa 50 a 70% da taxa total de mortalidade por câncer naquele país. Afeta predominantemente lábios, língua, mucosa jugal, assoalho de boca e área retromolar (RAM *et al.*, 2011).

Denomina-se carcinogênese oral o estudo dos fatores etiológicos associados ao desenvolvimento do Carcinoma de Células Escamosas que se desenvolve na boca, o qual corresponde a cerca de 90% dos tumores malignos que afetam essa região anatômica.

Aspectos relacionados ao estilo de vida, a exemplo da exposição mais frequente a condições ambientais específicas, têm sido extensamente aceitos como fatores de risco para o desenvolvimento do CCECO, a exemplo do hábito de fumar (ou mascar) tabaco e o consumo de álcool. Embora beber e fumar sejam fatores de risco independentes, é sabido que eles apresentam um efeito sinérgico, posto que aumentam muito o risco neoplásico quando atuam conjuntamente (KUMAR *et al.*, 2016).

Também merece destaque o fato de que agentes microbianos virais, especialmente o vírus do papiloma humano (HPV-16 e HPV-18), têm sido associados à etiopatogenia do carcinoma de células escamosas da boca e, especialmente, da orofaringe (JAIN, 2019; MURUGAN, MUNIRAJAN, TSUCHIDA, 2012).



## MECANISMOS MOLECULARES ASSOCIADOS À CARCINOGENESE ORAL – ONCOGENES E GENES SUPRESSORES DE TUMOR

De forma similar ao desenvolvimento da grande maioria dos tumores malignos, a carcinogênese oral é um processo complexo e multifatorial (AI *et al.*, 2003).

Nesse âmbito, encontram-se vastamente embasadas na literatura científica atinente ao tema, as evidências de que uma série de mecanismos genéticos e epigenéticos são capazes de ativar e/ou desativar as vias de sinalização homeostáticas excitatórias e/ou inibitórias que controlam os processos de divisão, diferenciação e morte das células da mucosa oral, induzindo-as a assumir um fenótipo carcinomatoso (FARAH *et al.*, 2019).

Tais modificações podem ser motivadas por fatores de risco de natureza variada, em especial tabagismo ou consumo de álcool e infecções virais (HPV), ou podem estar associadas a suscetibilidades genéticas.

Como visto, os mecanismos biomoleculares subjacentes à carcinogênese oral envolvem, basicamente, a ativação da transcrição gênica de oncogenes (versões alteradas dos proto-oncogenes) aliada à inibição da transcrição de genes supressores de tumores. Desse modo, restariam sobremaneira desarmônicas as bioengrenagens que sustentam o crescimento, diferenciação e morte celular.

### OS ONCOGENES

Os oncogenes constituem as versões alterados dos proto-oncogenes, sendo apontados como os genes associados à formação dos tumores (a palavra “oncogene” é derivada do grego *onkós*, que significa tumor).

São genes que atuam de forma positiva, estimulando a divisão celular, e cuja ação permitirá ganho de função às células mutantes, conferindo-as vantagens de crescimento e desenvolvimento sobre as células sadias (WARD, 2002).

Os oncogenes foram originalmente identificados em retrovírus, a partir de estudos pioneiros realizados por *Peyton Rous* (1879-1970) em sarcomas que ocorriam em aves (KRISHNA, 2015 *et al.*, 2015).

*Peyton Rous* evidenciou que esses tumores aviários poderiam ser transmitidos através de extratos tumorais não-celulares,



sugerindo que um vírus (uma espécie de retrovírus, posteriormente denominado *v-src*) poderia representar o agente etiológico dessas neoplasias (FARIA, RABENHORST, 2006).

A relevância dessa descoberta levou *P. Rous* a ser agraciado com o Prêmio Nobel do ano de 1966, por esse seu trabalho vanguardista no âmbito da carcinogênese viral e da própria virologia (KRISHNA, 2015).

Os oncogenes envolvidos no desenvolvimento do câncer oral podem ser classificados de acordo a função das suas contrapartes fisiológicas (proto-oncogenes) nas vias bioquímicas que regulam o crescimento, a diferenciação e a morte celular.

Em ampla revisão sobre o tema, JAIN (2019, p.3) observa que, na carcinogênese oral, alguns oncogenes de relevância são:

- a) oncogenes que codificam Fatores de Crescimento (exemplo: EGF, TGF- $\alpha$ ) e os Receptores dos Fatores de Crescimento na superfície celular (exemplo: EGFR);
- b) oncogenes reguladores das vias intracelulares de transdução de sinal (exemplo: *ras*);
- c) oncogenes que codificam as proteínas nucleares de ligação ao DNA – Fatores de Transcrição (exemplo: *c-myc*);
- d) oncogenes codificadores das proteínas controladoras do ciclo celular (Ciclinas e Proteínas Cinases dependentes de Ciclina).

### a) Os Fatores de Crescimento e seus Receptores

Os Fatores de Crescimento representam estímulos externos capazes de ligar-se a sítios celulares específicos (geralmente a membrana), estimulando a divisão da célula (TSANTOULIS *et al.*, 2007).

O Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) é uma proteína transmembrana constituída por 53 aminoácidos, que foi originalmente isolada das glândulas salivares de camundongos (JAEGER *et al.*, 2015).

Em humanos, as principais fontes de EGF são as glândulas parótidas e os rins. O EGF é membro de uma família de fatores de crescimento, apto a interagir com ligantes denominados *receptores do Fator de Crescimento Epidérmico* – EGFR (JAEGER *et al.*, 2015).



A via de sinalização manejada por EGF/EGFR desempenha papéis importantes na proliferação, diferenciação e migração de uma variedade de células, particularmente células epiteliais (JAEGER *et al.*, 2015).

Atuando como um estímulo mitótico, o ligante EGF/EGFR pode interferir tanto na manutenção da integridade do epitélio que reveste a boca quanto na carcinogênese oral (JAEGER *et al.*, 2015).

No CCECO, as células tumorais sobre-expressam os genes dos EGFs e EGFRs (por amplificação, rearranjos, translocações etc.), o que leva a um mecanismo autócrino de proliferação (onde as células se auto-estimulam), que impulsiona a formação e a progressão do tumor (AI *et al.*, 2003)

Cabe mencionar que alterações nos genes que codificam, particularmente, o EGFR (também conhecido como ErbB1 ou Her-1) já foram associadas à patogênese de uma variedade de tumores, incluindo o carcinoma de células escamosas oral (JAIN, 2019; TSANTOULIS *et al.*, 2007)

Conforme relata JAIN (2019, p.6), no processo da carcinogênese oral humana, o EGFR é sobre-expresso, uma vez que o gene que o codifica é amplificado (várias cópias do gene são formadas). Foi identificado que, em comparação com a contraparte incólume, queratinócitos orais malignos possuem 5 a 50 vezes mais receptores de EGF.

Um outro Fator de Crescimento associado ao câncer oral é o Fator de Crescimento Transformador- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ). Já foi demonstrado que o TGF- $\alpha$  é superexpresso no início da carcinogênese oral pelo epitélio proliferativo e, posteriormente, pelo infiltrado inflamatório adjacente ao epitélio oral invasor (JAIN, 2019).

### *b) a Transdução de Sinal*

Segundo TSANTOULIS *et al.* (2007, p.526), a transdução de sinal é um mecanismo de sinalização intracelular, especialmente ativado pelos receptores transmembrana dos Fatores de Crescimento. São proteínas que conduzem sinais mitóticos até o núcleo, sendo denominadas “transdutoras de sinal”.

Essas proteínas transmitem as informações captadas da membrana, carreando-as até o núcleo, através de uma rede de

sinais que trafega pelo citoplasma. Tal sinalização é relativa aos processos de crescimento, migração, adesão, integridade do citoesqueleto, sobrevivência e diferenciação das células (BOQUETT, FERREIRA, 2010; MURUGAN, MUNIRAJAN, TSUCHIDA, 2012).

Em condições fisiológicas, as proteínas são acionadas tão logo recebem o estímulo externo (receptor-ligante). A seguir, transmitem o sinal mitótico para seus efetores e, rapidamente, são desativadas (BOQUETT, FERREIRA, 2010).

Quando mutadas, no entanto, essas proteínas permanecem constantemente ativadas, e podem estimular a proliferação celular não controlada, passando a agir como oncogenes, a exemplo da família de ongenes *ras* (BOQUETT, FERREIRA, 2010).

Proteínas codificadas pelo proto-oncogene *ras* são proteínas do tipo G, que exibem dois estados distintos: as formas ativas ligadas à guanosina trifosfato (GTP), e as formas inativas, unidas à guanosina difosfato (GDP). Apenas aquelas proteínas ligadas à GTP são capazes de mediar a resposta à proliferação celular (BOQUETT, FERREIRA, 2010).

Ocorre que proteínas *ras* mutantes apresentam ligação permanente à GTP, continuando ativas mesmo na ausência de sinais de regulação, mantendo uma sinalização contínua para o núcleo e, por conseguinte, uma ininterrupta estimulação para a divisão celular (BOQUETT, FERREIRA, 2010).

Na carcinogênese oral, a proliferação não controlada pode estar associada a mutações em três isoformas do gene *ras*, como H-*ras*, K-*ras* e N-*ras*. As versões mutadas do gene *ras* (e suas principais isoformas) são considerados os oncogenes mais frequentemente observados neste tipo de tumor (MURUGAN, MUNIRAJAN, TSUCHIDA, 2012).

Saliente-se que o primeiro estudo de ativação oncogênica do *ras* no CCECO foi relatado em linhagens das células desse tumor, já no ano de 1989 (MURUGAN, MUNIRAJAN, TSUCHIDA, 2012).

Mesmo que as mutações de todas as três isoformas do gene *ras* tenham sido extensivamente relatadas no CCECO, as mutações do H-*ras* parecem ser mais prevalentes, quando comparadas às das isoformas K-*ras* e N-*ras* (MURUGAN, MUNIRAJAN, TSUCHIDA, 2012).

Já foi descrito que a ativação constitutiva da proteína K-*ras* em um modelo de camundongo, já é suficiente para suscitar a formação de tumor oral (TSANTOULIS *et al.*, 2007).

### c) Os Fatores de Transcrição

Fatores de transcrição são proteínas nucleares (situam-se e atuam no núcleo) que, como o nome indica, ativam a transcrição de genes associados à atividade mitogênica (e de diferenciação), em resposta aos fatores de crescimento (BRASILEIRO FILHO, 2016).

Um número crescente de proto-oncogenes conhecidos codifica proteínas nucleares. Essas proteínas são ativadas em reposta a segundos mensageiros disparados por receptor (os transdutores de sinal), impulsionando respostas mitogênicas (KRISHNA *et al.*, 2015).

A sobre-expressão desses genes (que os caracteriza como oncogenes), é vista em muitas formas de câncer. Dentre os oncogenes com atividade de fator de transcrição, destaca-se o oncogene *c-myc*.

Esse oncogene foi originalmente indentificado em retrovírus causadores da mielocitomatose em aves (*v-myc*). Subsequentemente, o gene *c-myc* foi designado como o homólogo celular desse oncogene retroviral, sendo sua superexpressão demonstrada em vários tumores humanos (FARIA, RABENHORST, 2006).

O *c-myc* é um gene que ajuda a regular a proliferação celular e a apoptose, sendo frequentemente superexpresso em cânceres da região de cabeça e pescoço, como resultado do fenômeno da amplificação gênica (por translocação, por exemplo), sendo ainda maior sua expressão em tumores pouco diferenciados. Estudos também já mostraram que a superexpressão do *c-myc* relaciona-se com a progressão do tumor (BHATTACHARYA *et al.*, 2009).

O *c-myc* tem atuação na progressão do ciclo celular, pois pode promover a transição entre as fases G1-S do ciclo, através da ativação do complexo Ciclina E/CDK2 (FARIA, RABENHORST, 2006).

Quando mutado (geralmente, em virtude do processo de amplificação gênica, como ocorre no Linfoma de *Burkitt*), o *c-myc* passa a representar um oncogene (versão mutante do gene original), atuando como um fator de transcrição que está constantemente ativado, em decorrência da sua sobre-expressão nas células tumorais (FARIA, RABENHORST, 2006).

A proteína codificada pelo *c-myc* também é descrita como capaz de ativar os promotores da angiogênese, como resposta aos sinais de hipóxia tecidual. Como é sabido, nos tumores, a vascularização escassa e o alto perfil proliferativo resultam num *status*

hipóxico. Provavelmente, o produto do *c-myc* ativa a angiogênese na tentativa de contrapor a hipóxia, no intuito de promover o suprimento metabólico exigido pela neoplasia (FARIA, RABENHORST, 2006).

*d) As proteínas reguladoras estimuladoras do ciclo celular (Ciclina e Proteínas Cinases dependentes de Ciclina)*

De acordo com os relatos de JAIN (2019, p.8), o ciclo celular é um processo de regulação e controle da proliferação de células em mamíferos e possui 4 fases funcionais:

- Fase S (replicação do DNA);
- Fase G2 (células preparam-se para a mitose);
- Fase M (divisão do DNA e componentes celulares, com distribuição em duas células filhas);
- Fase G1 (as células preparam-se para outra sequência de replicação).

Durante a progressão do ciclo, as fases vão gradativamente avançando, mas o encadeamento entre uma fase e outra requer a interação entre as proteínas do tipo Ciclinas e as enzimas denominadas Cinases Dependentes de Ciclinas (CDKs), as quais formam os complexos Ciclinas/CDKs, em resposta aos fatores de crescimento. Dessa forma, os complexos Ciclinas/CDKs desempenham uma função basilar na progressão do ciclo celular.

Os genes da família das Ciclinas (como visto, proteínas associadas à progressão do ciclo celular, e que são ativadas em sequência, permitindo as transições entre as fases) e das suas moléculas associadas, as Cinases dependentes de Ciclinas (CDKs), também podem ser mutados, originando oncogenes associados aos descontroles do ciclo celular (QUEIROZ *et al.*, 2009).

Nas células dos CCECO e das lesões cancerizáveis, já foi relatado tais oncogenes determinam a expressão abundante das Ciclinas dos tipos D, A e B (QUEIROZ *et al.*, 2009).

Enfatize-se que a amplificação (duplicações repetitivas) dos genes das Cinases dependentes de Ciclinas (dos tipos CDK4 e CDK6) é uma característica geral de muitos carcinomas, e foram associadas ao mau prognóstico dessas lesões (QUEIROZ *et al.*, 2009).



## OS GENES SUPRESSORES DE TUMOR

São genes que codificam as proteínas envolvidas no bloqueio da proliferação e diferenciação celulares. Já foram chamados de genes reguladores do crescimento, oncogenes recessivos ou anti-oncogenes (JAIN, 2019).

São reguladores negativos da proliferação celular. Consequentemente, a perda, inativação ou inibição da expressão de um gene supressor de tumor por mecanismos genéticos (mutações pontuais, deleções, rearranjos etc), ou por fenômenos epigenéticos, podem ser eventos marcantes no desenvolvimento de malignidades (JAIN, 2019).

Supressores de tumor atuam através de um sistema altamente coordenado que, basicamente, evita a reprodução excessiva ou inadequada das células, após agressões de natureza diversa (TSANTOULIS *et al.*, 2007).

Uma vez que agem como “freios” à proliferação celular, são denominados “genes supressores de tumor” porque, teoricamente, impedem as células de adquirir características associadas à malignidade (TSANTOULIS *et al.*, 2007).

Alguns supressores de tumor atuam regulando o ciclo celular, especialmente desativando fatores de transcrição (a exemplo do gene Rb), inibindo os complexos Ciclina/CDKs (p16, por exemplo), ou interferindo com a apoptose, a exemplo da p53 (AI *et al.*, 2003).

### SUPRESSORES DE TUMOR COM FUNÇÃO INIBITÓRIA SOBRE OS FATORES DE TRANSCRIÇÃO

Atuando no ciclo celular, os genes supressores de tumor são geralmente encarregados da regulamentação dos pontos de controle (pontos de “parada” ou “checkpoints”) durante a progressão do ciclo, monitorando a replicação do DNA e a mitose. Devido a esse notável mecanismo de supervisão, quando uma grande variedade de estímulos patológicos causa danos aos DNA, são ativas as vias supressoras de tumor para paralisar o ciclo celular, impedindo a perpetuação do defeito genético (TSANTOULIS *et al.*, 2007).

Esses pontos de interrupção do ciclo celular podem ser coordenados pela proteína do retinoblastoma (pRb) e suas moléculas



associadas (p107 e p130, por exemplo), as quais exercem função controladora sobre os fatores de transcrição (TSANTOULIS *et al.*, 2007).

A pRb permanece ligada aos fatores de transcrição da família E2F (formando o complexo pRb/E2F), quando em estado hipofosforilado. Acoplado à pRb hipofosforilada, o E2F não interage com o DNA, paralisando o ciclo celular na transição da fase G para S (não ocorre o avanço de uma fase à outra), quando necessário, tal como em caso de injúrias ao DNA (TSANTOULIS *et al.*, 2007).

Entretanto, as mutações no gene Rb desativam o seu sítio de ligação com a molécula E2F, tornando este fator livre, disponível para ligar-se ao DNA, e provocar a divisão celular, mesmo em caso de danos genéticos (BRASILEIRO FILHO, 2016). Desse modo, o gene Rb mutado perde a função que o caracteriza como supressor de tumor, ou seja, àquela de *vigilante* do ciclo celular.

Já foi mencionado que ocorrem alterações na expressão imunohistoquímica de pRb em, aproximadamente, 70% dos tumores orais (carcinomas escamosos orais e orofaríngeos). Mais relevante ainda, 90% dos carcinomas de células escamosas orais mostram expressão alterada de pelo menos um dos componentes da rede de proteínas Rb (TSANTOULIS *et al.*, 2007).

#### SUPRESSORES DE TUMOR COM FUNÇÃO REGULATÓRIA SOBRE A PROGRESSÃO DO CICLO CELULAR (COMPLEXOS CICLINAS-CDKs)

A atividade dos complexos Ciclinas-CDKs que, como visto, permite a progressão entre as fases do ciclo celular, é regulada por uma família de inibidores, os quais podem inativar esses complexos, paralisando o ciclo celular em caso de injúria ao DNA (os inibidores ligam-se aos complexos Ciclinas/CDKs, desativando-os). Por consequência, estes inibidores funcionam homeostaticamente como supressores de tumor, estando, entretanto, frequentemente reduzidos em neoplasias. Dentro dessa classe de inibidores, frise-se a proteína p16.

A função supressora de tumor da p16 deve-se a sua capacidade de competir com a Ciclina D na sua ligação com as enzimas CDK-4 e CDK-6, impedindo a formação dos complexos Ciclina D/CDK-4 e Ciclina D/CDK-6 (AI *et al.*, 2003).

Contudo, os complexos Ciclina D/CDK-4 e Ciclina D/CDK-6 são necessários para a fosforilação da proteína Rb. Como esses agru-



pamentos não são formados por ação da p16, a proteína Rb permanece no estado hipofosforilado, impedindo, como vimos, a ação do fator de transcrição E2F. O resultado final é o bloqueio da progressão do ciclo celular no ponto de verificação G1 / S (AI *et al.*, 2003).

No carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, vários estudos identificaram mecanismos pelos quais o gene p16 é inativado, entre estes assinala-se as deleções do gene, bem como a metilação da região promotora (fenômeno epigenético). Dessa maneira, o ciclo celular não é interrompido, mesmo com os erros genéticos. Estes, então, serão repassados à descendência celular (AI *et al.*, 2003).

Necessário acentuar que a perda da função homeostática diligente da p16 é uma anormalidade genética detectável mais precocemente durante o desenvolvimento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (AI *et al.*, 2003).

#### GENES SUPRESSORES DE TUMOR COM FUNÇÃO REGULATÓRIA SOBRE APOPTOSE

##### a) Gene p53

Os muitos papéis atribuídos aos genes supressores de tumor incluem, não apenas a capacidade de impelir células à parada do ciclo quando danos ao DNA são detectados, mas também abarcam o estímulo ao reparo do DNA. Caso as injúrias gênicas não sejam reparáveis, os supressores de tumor podem induzir a apoptose (JAIN, 2019).

Dentre os genes que atuam como supressor tumoral, destaca-se o gene p53, situado no braço curto do cromossomo 17 (região p13.1), cujo produto de transcrição é uma proteína nuclear de 53 kilodaltons – kDa (CAVALCANTI JÚNIOR, KLUNB, MAIA, 2002).

Durante a progressão do ciclo celular, quando danos ao DNA são identificados, há um aumento da síntese da proteína codificada pelo gene p53. Além do aumento em sua produção, a proteína torna-se mais estável, induzindo a célula a interromper o ciclo celular no limite entre as fases G1-S, dando à célula a chance de ativar os sistemas de reparo do DNA, ao invés de replicar o erro do código genético.

Se o dano genômico for irreparável, p53 ativa as vias apoptóticas. Sendo assim, a atuação do gene p53 é apontada como sen-



do a de “guardiã do genoma” (CAVALCANTI JÚNIOR, KLUNB, MAIA, 2002).

Mutações do gene p53 são consideradas as disfunções genéticas mais frequentes nos tumores malignos humanos, ocorrendo em cerca de 60% das neoplasias” (CAVALCANTI JÚNIOR, KLUNB, MAIA, 2002).

A perda da função da proteína p53 pode ocorrer, principalmente, por alteração genética ou por interação da proteína p53 com proteínas virais. O erro genético, por exemplo, pode levar à transcrição de proteínas não funcionais” (CAVALCANTI JÚNIOR, KLUNB, MAIA, 2002).

Nas células que apresentam o gene p53 mutado, a proteína p53 é inativada, e não ocorre a parada do ciclo celular necessária para o reparo do DNA, perpetuando a falha genética.

Essas células tendem a se tornar cada vez mais geneticamente instáveis, acumulando mutações aditivas, o que gera uma rápida proliferação de clones de células com DNA mutado, podendo ocorrer a formação neoplásica” (CAVALCANTI JÚNIOR, KLUNB, MAIA, 2002).

Assim sendo, as mutações do p53 permitem que células geneticamente modificadas atravessem o limite G1-S, e propaguem as alterações genéticas para a sua descendência, as quais podem levar à ativação de oncogenes ou inativação de outros genes supressores.

### *b) Gene Bcl2 – membro da família dos genes do Linfoma de células B-2.*

O equilíbrio entre células mortas e células recém-formadas é usualmente mantido através da apoptose, um tipo específico de morte celular que, desencadeada por eventos fisiológicos ou patológicos, pode eliminar células indesejáveis.

Essa harmonia tecidual é necessária para manter a homeostase e evitar proliferações celulares atípicas, o que poderia resultar em formação tumoral (JAIN, 2019).

A regulação promovida pela apoptose é sustentada, por exemplo, por uma família de proteínas do tipo Bcl-2, que consiste em 25 membros pró e anti-apoptóticos (JAIN, 2019).

Quando há alteração ou desequilíbrio na proporção entre as proteínas pró e anti-apoptóticas, resultando na superexpressão de membros da família Bcl-2 anti-apoptóticos, a morte celular por

apoptose pode não ocorrer, ameaçando a homeostase e favorecendo a formação neoplásica (JAIN, 2019).

A superexpressão de membros anti-apoptóticos da família Bcl-2 (Bcl-XL, Bcl-w, Bcl-B), já foi identificada no CCECO. Portanto, mediada por membros da família Bcl-2, a inibição da apoptose de células alteradas geneticamente, pode ser um fator de relevância na patogenia da carcinogênese oral (JAIN, 2019).

Além disso, ao bloquear a apoptose, os membros da família Bcl-2 podem aumentar a resistência das células tumorais aos medicamentos antineoplásicos (JAIN, 2019).

### OUTROS MECANISMOS BIOLÓGICOS ASSOCIADOS À CARCINOGENESE ORAL – FACILITAÇÃO DA INVASÃO E METÁSTASE

Já está muito bem documentado que modificações gênicas adicionais vão acumulando-se nas células ao longo da cadeia oncogênica, gerando clones celulares cada vez mais autônomos, aptos a interferir nos processos da angiogênese, degradar a matriz extracelular, evadir-se da resposta imune anti-tumor, além de modelar a resposta inflamatória reacional para um perfil promotor da tumorigênese, mecanismos que, sobremaneira, são facilitadores da invasão e metástase (GONG *et al.*, 2013).

#### A ANGIOGÊNESE

Angiogênese (formação de novos vasos) é o processo de brotamento, divisão e migração de células endoteliais, com montagem de novos canais vasculares a partir de vasos pré-existentes (FOUAD, AANEI, 2017).

É um mecanismo que permeia toda a embriogênese, mediando a expansão e remodelação das redes vasculares primitivas, e faz parte de numerosos eventos pós-natais, incluindo a cicatrização de feridas, o ciclo reprodutivo feminino e a inflamação crônica (FOUAD, AANEI, 2017).

Nestes eventos, no entanto, a angiogênese pode ser reduzida ou prolongada, mas é, fundamentalmente, autolimitada, ao contrário da angiogênese associada à malignidade, onde o processo é continuamente ativado (FOUAD, AANEI, 2017).

Como o gatilho mais significativo da angiogênese é a hipóxia, uma característica frequente dos tumores malignos, não é sur-



preendente que os níveis angiogênicos sejam mais elevados em muitos cânceres, correlacionando-se com piores prognósticos. No câncer, outro gatilho angiogênico considerável é o infiltrado inflamatório associado ao tumor (FOUAD, AANEI, 2017).

A angiogênese é uma etapa crucial no crescimento do tumor, progressão e metástase. A regulação da angiogênese *in vivo* é complexa e é controlada por uma variedade de fatores. Entre eles, o VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) desempenha um papel de destaque.

Está bem estabelecido que o VEGF promove a progressão do CCECO, especialmente quando o estímulo é hipóxico (FOUAD, AANEI, 2017).

Também já foi referido que a expressão de Flt-4, um membro da família de receptores VEGF, correlaciona-se com a presença se metástase linfonodal nos CCECO (SHIGETOMI *et al.*, 2018).

Destaque-se que a inativação de p53, em conjunto com a expressão oncogênica de H-ras, ativa a expressão de um grae conjunto de citocinas capazes de promover angiogênese, invasão e metástase (JAIN, 2019).

## A DEGRADAÇÃO DAS PROTEÍNAS DA MATRIZ EXTRACELULAR (MEC)

As metaloproteinasas de matriz (MMPs) constituem uma família de enzimas dependentes de zinco, com grande atividade proteolítica, sendo capaz de degradar os componentes da matriz extracelular (MEC). São exemplos de MMPs, as gelatinases, estromelinas e colagenases (RIBEIRO *et al.*, 2008).

Em virtude da ação proteolítica dessas enzimas, sua atividade é decisiva durante a progressão do câncer, uma vez que permitem a remodelação do microambiente associado ao tumor, facilitando a infiltração local e a disseminação à distância (JAIN, 2019).

Em vários tumores, a maior síntese dessas enzimas tem sido associada aos mecanismos de invasão e metástase. Em particular, a presença e/ou hiperatividade de muitas MMPs têm sido demonstradas em carcinomas, a exemplo do CCECO (RIBEIRO *et al.*, 2008).

As MMPs da classe das gelatinases, como as MMPs dos tipos 2 (MMP-2) e 9 (MMP-9), apresentam capacidade peculiar de degradar o colágeno IV, um componente da lâmina basal, o que pode significar um fator relevante na aquisição do fenótipo invasivo das neoplasias malignas epiteliais (RIBEIRO *et al.*, 2008).



Tem sido demonstrado que gelatinases (MMP-2 e MMP-9), estromelinas (MMP-3, 10 e 11) e colagenases (MMP1 e 13) são superexpressas em CCECO, e podem desempenhar uma atribuição importante em sua progressão (TSANTOULIS *et al.*, 2007).

Por outro lado, a expressão dos inibidores teciduais das MMPs (TIMPs), que é observada durante a remodelação tecidual fisiológica, contribuindo para a manutenção do equilíbrio metabólico e estrutural da MEC, pode induzir, nos tumores, a proliferação dos denominados *fibroblastos associados aos tumores* – FATs (GONG *et al.*, 2013).

Nessa conjuntura, estudos apontam que FATs promovem a proliferação e invasão de células neoplásicas e aumentam a angiogênese, pela secreção de muitos fatores de crescimento pró-angiogênicos e citocinas que direcionam a infamação associada aos tumores para um perfil pró-tumor (FIGUEIREDO, 2019; GONG *et al.*, 2013).

Segundo DE VICENTE (2005), TIMP-1 e TIMP-2 são expressos em tecido tumoral e estromal no CCECO. O autor também relata que, nesse tumor, o TIMP-2 está relacionado à doença avançada, maior recorrência e pior prognóstico (DE VICENTE *et al.*, 2005).

### A TRANSIÇÃO EPITELIAL-MESENQUIMAL

Em tumores epiteliais, o processo de metástase ocorre em várias etapas, e acredita-se que o primeiro passo da cadeia metastática seja representado pela transição epitélio-mesenquimal (TEM), evento no qual as células epiteliais neoplásicas adquirem características fibroblastoides e motilidade, o que as permitem transpor a barreira entre o epitélio de revestimento e a membrana basal, alcançando os vasos sanguíneos e linfáticos eferentes (MEDEIROS, JORDÃO, FIGUEIREDO, 2018).

A perda da expressão das E-caderinas (moléculas que medeiam a adesão célula-célula nos tecidos de revestimento, sendo, pois, marcadores de células epiteliais) é vista como um evento-chave nesse processo da TEM, e parece relacionar-se com a superexpressão, em vários tumores, de oncogenes que atuam como repressores da transcrição dessas moléculas (MEDEIROS, JORDÃO, FIGUEIREDO, 2018).

Estudos mostram que a baixa regulação da E-caderina parece acompanhar a progressão do CCECO, correlacionando-se com



o grau de invasividade local e o potencial metastático desse tumor, e pode ocorrer por eventos genéticos, ou através de mecanismos epigenéticos, a exemplo da hipermetilação do promotor do gene (PAPAGERAKIS, PANNONE, 2012).

### PATÓGENOS VIRAIS E SUA RELAÇÃO COM A ONCOGÊNESE

Uma infinidade de agentes virais já foi associada a tumores humanos. Entre estes, o papilomavírus humano (HPV) possui uma posição de destaque.

O HPV é constituído por um DNA circular de fita dupla, sendo considerado um vírus estritamente epiteliotrópico (KUMAR *et al.*, 2016). Até o momento, mais de cem subtipos de HPV foram identificados, e são referidos como de “baixo” ou “alto risco” de acordo com seu potencial oncogênico.

Dois produtos, em particular, da região genômica inicial de HPVs de alto risco, são capazes de formar complexos específicos com reguladores vitais do ciclo celular: E6, que se liga à p53 e promove a sua degradação; e E7, que interage com pRb e anula a sua capacidade de paralisar o ciclo celular em caso de erros genéticos (JAIN, 2019).

A desregulamentação funcional das p53 e Rb, por ação das proteínas virais, resulta em descontrole da replicação do DNA e deficiência apoptótica, e explica o aumento da capacidade tumorigênica dos HPVs de alto risco (KUMAR *et al.*, 2016).

O papel do HPV na patogênese das neoplasias humanas já se tornou convincentemente determinado. Esse vírus é apontado como o mais expressivo agente etiológico associado ao câncer do colo do útero, sendo, ademais, identificado como um vírus envolvido na carcinogênese do trato aerodigestivo superior. Mais recentemente, tem sido atribuído a este patógeno uma participação de relevo, também no desenvolvimento do CCECO (JAIN, 2019).

Entretanto, pesquisas sobre a participação do HPV na carcinogênese oral têm mostrado resultados oscilantes e controversos, o que pode estar associado à sensibilidade variável das técnicas aplicadas para a detecção do vírus nos tecidos tumorais, a exemplo da imunohistoquímica, hibridização *in situ*, reação de polimerase em cadeia (PCR) etc. (TSANTOULIS *et al.*, 2007).

## OS FATORES EPIGENÉTICOS ENVOLVIDOS NA CARCINOGENESE ORAL

A indução e o desenvolvimento do câncer oral estão associados a um conjunto de mudanças genéticas agregadas a fatores de risco ambientais (especialmente consumo de tabaco, álcool e infecções virais) que podem conduzir a irregularidades no ajuste da atividade dos oncogenes e genes supressores de tumor (IRIMIE *et al.*, 2018).

Encontra-se fartamente bem solidificada a informação de que fatores ambientais podem promover mutações genéticas (que incluem mutações, deleções, rearranjos, ampliações) que interferem nessa regulação, associando-se ao desenvolvimento do câncer (OLIVEIRA, 2014).

Os mecanismos epigenéticos, por seu turno, constituem um outro prestigioso segmento no universo desse alinhamento gênico, pois representam alterações situadas para além das mudanças na sequência de DNA. O prefixo *epi*, de origem grega, exprime a ideia de *por cima de, sobre, para além de* (ELSNER, SIQUEIRA, 2016).

Os fenômenos epigenéticos configuram-se como processos não relacionadas a modificações na sequência de nucleotídeos do DNA, mas que podem ser preservadas e herdadas por várias gerações (DE OLIVEIRA *et al.*, 2015).

O termo epigenética refere-se, pois, a mudanças na expressão gênica, resultantes de alterações na cromatina (DNA/histonas) que não afetam a sequência nucleotídica, mas se perpetuam durante a divisão celular (REIS, 2014).

Embora os mecanismos epigenéticos sejam essenciais para manter a homeostase tecidual, já que sofrem influência das condições ambientais, uma desregulação desses processos pode levar à instalação de estados patológicos, a exemplo da facilitação ao desenvolvimento do câncer (IRIMIE *et al.*, 2018).

Avanços na área da oncogenômica, especialmente proporcionados por métodos moleculares mais inovadores, a exemplo do sequenciamento de próxima ou última geração (NSG – do inglês *next generation sequencing*), têm demonstrado a marcante participação das variações epigenéticas no desenvolvimento de vários tipos de câncer, dentre eles o CCECO (WEBBER, 2015).

Muitas pesquisas têm investigado a influência dos fatores ambientais nas mudanças epigenéticas. Fungicidas, álcool e taba-



gismo já foram associados a alterações epigenéticas em diversos estudos (DE OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Isto posto, o conceito clássico que apresenta o câncer como uma patologia especialmente relacionada a modificações genéticas (que incidem sobre o DNA), tem agora transmutado para uma imagem mais abrangente, onde as variações epigenéticas (que afetam o DNA e/ou as histonas), são agora posicionadas como detentoras de um poder categórico na etiopatogênese das neoplasias malignas (IRIMIE *et al.*, 2018).

Dependendo do tipo de modificação, as alterações epigenéticas podem resultar em aumento da atividade de um segmento específico do DNA ou, inversamente, bloqueio da transcrição (IRIMIE *et al.*, 2018).

Dois dos fenômenos epigenéticos mais pesquisados em células eucarióticas são a modificação de histonas e a metilação do DNA. Ambos derivam do fato de que o envelhecimento da cromatina afeta diretamente a expressão dos genes, interferindo na acessibilidade dos complexos proteicos de transcrição ao DNA. De modo geral, maior condensação da cromatina está relacionada ao silenciamento gênico, ao passo que uma menor condensação tem efeito positivo sobre a transcrição (REIS, 2014).

#### MODIFICAÇÕES DAS HISTONAS – ACETILAÇÃO/DESACETILAÇÃO

Os nucleossomos, unidades básicas da cromatina, são compostos por um octâmero de histonas envolto por, aproximadamente, 146 pares de base (REIS, 2014).

As histonas podem ser modificadas, remodelando a cromatina, tornando-a mais ou menos compacta, o que influencia no processo de transcrição gênica. Dentre essas alterações, cabe realçar a acetilação e a desacetilação, as quais são reguladas por dois grupos de enzimas, as histonas acetiltransferases (HAT) e as histonas desacetilases (HDAC), respectivamente (REIS, 2014).

A HAT catalisa a adição do grupo acetil da molécula doadora acetil-coenzima A (acetil-CoA) nos aminoácidos lisina da extremidade N-terminal das histonas, o que neutraliza a sua carga positiva, enfraquecendo as interações eletrostáticas com o DNA, o qual é carregado negativamente (REIS, 2014).



Tal processo causa, em geral, o relaxamento da estrutura da cromatina, facilitando o acesso dos fatores transcricionais ao DNA. Como consequência, há o aumento da transcrição e expressão de genes específicos (ELSNER, SIQUEIRA, 2016).

Em contrapartida, as HDACs promovem a desacetilação das histonas, (que, como visto, acetiladas estão mais frouxamente ligadas ao DNA), tornando a estrutura da cromatina mais compacta, contribuindo para o silenciamento gênico (ELSNER, SIQUEIRA, 2016).

Assim, o sistema HAT/HDAC desempenha uma significância fulcral no estado dinâmico de acetilação e desacetilação, promovendo variações arquiteturais na estrutura da cromatina, o que está diretamente relacionado ao controle do processo transcricional e à expressão gênica (ELSNER, SIQUEIRA, 2016).

Logo, como dito, acetilação do aminoácido lisina é capaz de neutralizar a carga positiva das histonas, e assim diminuir sua interação com a molécula de DNA, negativamente carregado. Por conseguinte, há menor condensação e melhor acessibilidade à cromatina, aumentando a atividade transcricional. A acetilação de histonas (promovida pelas enzimas histonas– acetiltransferases – HATs) é, pois, associada à ativação da transcrição.

Também como visto, o processo da acetilação é antagonizado pelas histonas-desacetilases (HDACs) que, ao remover o grupo acetil, promovem um efeito contrário, reforçando a interação histonas-DNA e aumentando a condensação da cromatina. Dessa forma, há uma diminuição da acessibilidade dos fatores de transcrição ao DNA, o que pode acarretar o silenciamento gênico.

Por consequência, o remodelamento da cromatina por modificações nas histonas e a metilação do DNA atuam em conjunto para organizar o genoma em zonas transcricionalmente ativas e não ativas (GIGEK, 2011).

No contexto da oncogênese, a desacetilação atua em muitas neoplasias, promovendo o silenciamento dos genes supressores tumorais, a exemplo do p53, inibindo a apoptose e senescência, e prolongando a vida replicativa das células. Inclusive, muitos tumores apresentam alta regulação das enzimas que promovem a desacetilação (GIGEK, 2011).

A regulação positiva (superexpressão) de histonas desacetilases do tipo 8 (HDAC8) foi detectada em cânceres de cólon,

urotelial, ovário e endometrial, tendo sido associada indicadores de mau prognóstico e baixa sobrevida geral em neuroblastomas (AHN, YOON, 2017).

Da mesma forma, estudos também mostraram que houve superexpressão de HDAC8 em células de CCECO, com real possibilidade de que os mecanismos de desacetilação promovidos por tal enzima, possam estar associados à carcinogênese oral (AHN, YOON, 2017).

## METILAÇÃO

Um dos mecanismos epigenéticos mais estudados é a metilação do DNA (adição de radicais metil) em regiões promotoras do gene, ocasionando o seu silenciamento. Em muitos tumores, os genes supressores de tumor e os genes de reparo do DNA podem ser metilados.

A metilação do DNA é o evento epigenético que consiste na adição de um grupo metil à base citosina, sendo executada por enzimas denominadas DNA metiltransferases (DNMTs), usando a S-adenosilmetionina (SAM) como doadora do radical metil (REIS, 2014).

Em mamíferos, a metilação do DNA ocorre, basicamente, em dinucleotídeos Citosina-Guanina (sítios CpG) que, quando desmetilados, apresentam transcrição gênica ativa. Os sítios metilados, por sua vez, correspondem às regiões de inatividade transcrricional. Logo, a metilação do DNA (assim como a acetilação/desacetilação) das histonas, participam da regulação da expressão gênica (REIS, 2014).

Acredita-se que os mecanismos através dos quais essa regulação acontece sejam: a) a presença do grupo metil ligado à citosina (o qual poderia dificultar a ligação de fatores de transcrição aos seus sítios de reconhecimento); b) a ligação de repressores da transcrição às sequências metiladas (DE VICENTE *et al.*, 2005).

Alterações no perfil de metilação estão relacionadas ao desenvolvimento do câncer, já tendo sido relatado que células derivadas de tumores e de lesões cancerizáveis apresentam maiores e mais frequentes taxas de metilação, em relação às suas correspondentes em tecidos saudáveis (REIS, 2014).

O silenciamento associado à metilação de genes com atividade supressora de tumor, tem sido considerado um evento fre-

quentemente observado durante o desenvolvimento do câncer (OLIVEIRA, 2014).

Como já dito, no câncer oral, a regulação baixa da E-caderina, importante na indução do fenômeno da transição epitélio-mesênquima (TEM), pode ocorrer através de mecanismos epigenéticos representados pela hipermetilação do promotor, com silenciamento gênico (PAPAGERAKIS, PANNONE, 2012).

Sublinhe-se que a transição do fenótipo epitelial para o mesenquimal, desenvolvida pelas células neoplásicas, durante a progressão do CCECO, correlacionando-se com o grau de invasividade local, e o potencial metastático (PAPAGERAKIS, PANNONE, 2012).

A proteína p16 que, como visto, atua como um inibidor do ciclo celular, também pode ser alvo de modificações epigenéticas (REIS, 2014).

A hipermetilação do gene CDKN2A (que codifica a p16), tem associação com o aumento do tamanho do tumor, estádios mais avançados, metástase linfonodal, aumento do risco de recorrência e pior prognóstico (REIS, 2014).

Como este tipo de alteração epigenética é também observada em lesões displásicas orais, é possível que ocorra nas primeiras etapas da carcinogênese, estando relacionada ao consumo de tabaco e álcool (REIS, 2014).

## UMA BREVE CONCLUSÃO

As vias de sinalização biomoleculares que comandam os processos de crescimento, diferenciação e morte celular não são isoladas umas das outras. São, diversamente, altamente interligadas, formando redes vastamente complexas de conexão (JAIN, 2019).

Sob esta perspectiva, o processo de formação e desenvolvimento de tumores (oncogênese), pode decorrer de alguma incongruência na conformação desses feixes grandemente entrelaçados de interações biomoleculares, o que é passível de ser desencadeado por eventos de natureza genética ou epigenética.

A amplificação ou hiperexpressão dos genes que atuam de forma positiva, estimulando a divisão celular (oncogenes), pode exprimir-se no aumento da produção de fatores de crescimento e de receptores de superfície, os quais disparam a atividade excessi-



va de mensageiros intracelulares que conduzem ao núcleo sinais mitogênicos, os quais, perpetrados por fatores de transcrição, trazem como resultado, altos níveis de proliferação celular (WARD, 2002).

Por outra perspectiva, modificações nos genes que estão envolvidos no controle negativo do ciclo celular, e que atuam como protetores ou bloqueadores (genes supressores tumorais), podem acarretar a perda da atividade repressora da proliferação, “desligando” os “freios” à divisão celular errática, originando clones com capacidade de acumular modificações genéticas ou epigenéticas adicionais (WARD, 2002).

O resultado dessa temerosa combinação pode ser o surgimento de grupos celulares dissonantes que são, à vista disso, dotados de vantagens multiplicativas em relação às células sãs e que vão, gradualmente, aperfeiçoando a habilidade direcionada para a proliferação cada vez mais autônoma, aliada a um potencial crescente de degradação da MEC e de indução da angiogênese, propiciando e facilitando a infiltração local em tecidos e vasos, e tornando viável a implantação à distância (metástase).

Como é profusamente cediço, o conjunto desses fenômenos supraditos, em sucinta análise, constituem as marcas indelévels do câncer.

## REFERÊNCIAS

AHN, M.Y.; YOON, J.H.; Histone deacetylase 8 as a novel therapeutic target in oral squamous cell carcinoma. **Oncol Rep**. v. 37, n. 1, p. 540-46, jan. 2017.

AI, L. *et al.* The p16 (CDKN2a/INK4a) Tumor-Suppressor Gene in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Promoter Methylation and Protein Expression Study in 100 Cases. **Mod Pathol**, v. 16, n. 9, p. 944–950, sep. 2003.

BHATTACHARYA N. *et al.* Myc gene amplification reveals clinical association with head and neck squamous cell carcinoma in Indian patients. **J Oral Pathol Med**. v. 38, n. 10, p. 759-63, nov. 2009.



BOQUETT, J. A.; FERREIRA, R. J. Aspectos biológicos e atividade tumorigênica da família proto-oncogênica **Ras. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. v. 31, n. 2, p. 201-211, jul./dez. 2010.

BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo – **Patologia Geral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

CAVALCANTI JÚNIOR, G.B.; KLUMB, C.E.; MAIA, R. C. p53 e as hemopatias malignas. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 48, n.3, p. 419-427, 2002.

DE OLIVEIRA, S.R. *et al.* DNA methylation analysis of cancer-related genes in oral epithelial cells of healthy smokers. **Arch Oral Biol**. v. 60. n. 6, p. 825-33, jun. 2015.

DEVICENTE, J.C. *et al.* Immunoexpression and prognostic significance of TIMP-1 and -2 in oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**. v.41, n.6, p. 568-579, 2005.

ELSNER, V. R.; SIQUEIRA, I.R. **Epigenética aplicada à saúde e à doença: princípios fundamentais baseados em evidências atuais**. Porto Alegre: Editora Universitária Metodista IPA, 2016.

Estatística para Câncer de Boca e Orofaringe – Instituto Oncogua – Tipos de Câncer Câncer de Boca e Orofaringe. Disponível em: <http://www.oncogua.org.br/conteudo/estatistica-para-cancer-de-boca-e-orofaringe/7427/278/>. Acesso em 24/11/2020.

FARAH, C.S *et al.* Oral Carcinogenesis and Malignant Transformation. In: Brennan P, Aldridge T, Dwivedi R. (eds) **Premalignant Conditions of the Oral Cavity. Head and Neck Cancer Clinics**. Springer, Singapore, 2019. Disponível em [https://doi.org/10.1007/978-981-13-2931-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-981-13-2931-9_3)). Acesso em 20/07/2020.

FARIA, M. H. G. ; RABENHORST, S.H. B. Impacto do oncogene C-MYC no câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 52. n. 2, p. 165-171, 2006.

FIGUEIREDO, C.R.L.V. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. **J Bras Pato Med Lab**, v. 55, n. 3, p. 321-332, jun. 2019.

FOUAD Y.A. ; AANEI C. Revisiting the hallmarks of cancer. **Am J Cancer Res**. v. 7, n. 5, p. 1016-1036, may 2017.

GIGEK, C. O. **Regulação epigenética no envelhecimento e no câncer gástrico**. (Tese), Doutorado em Morfologia. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. 2011.

GONG Y. *et al.* TIMP-1 Promotes Accumulation of Cancer Associated Fibroblasts and Cancer Progression. **PLOS ONE**, v. 8, n. 10, 2013.

IRIMIE A.I. *et al.* Current Insights into Oral Cancer Epigenetics. **Int J Mol Sci**. v. 19, n.3, feb. 2018.



JAEGER, F. *et al.* Is salivary epidermal growth factor a biomarker for oral leukoplakia? A preliminary study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 119, n. 4, 2015, Pages 451-458, 2015.

JAIN, A. Molecular Pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma – Hallmark and Treatment Modalities, Hamid Elia Daaboul, IntechOpen, May, 2019. DOI: 10.5772/intechopen.85650. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/squamous-cell-carcinoma-hallmark-and-treatment-modalities/molecular-pathogenesis-of-oral-squamous-cell-carcinoma>. Acesso em 18/07/2020.

KRISHNA A. *et al.* Molecular concept in human oral cancer. **Natl J Maxillofac Surg**, v. 6, n. 1, p. 9-15, 2015.

KUMAR M. *et al.* Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. **J Cancer Res Ther**. v. 12. n. 2, p. 458-63, apr.-jun. 2016.

MEDEIROS, A. S.; JORDÃO, L. A. A. R.; FIGUEIREDO, C.R.L.V. O papel da Transição Epitélio-Mesenquimal no potencial metastático de tumores malignos. **Saúde & Ciência Online**. Campina Grande, v. 7, n. 2, p. 82-93, mai./abr. 2018.

MURUGAN, A.K.; MUNIRAJAN, A.K.; TSUCHIDA, N. Ras oncogenes in oral cancer: the past 20 years. **Oral Oncol**. v. 48, n. 5, p.383-92, may, 2012.

OLIVEIRA, S. R. L. **Efeito do tabagismo no perfil de metilação de DNA no promotor dos genes MHL1, hTERT e TP53 em células epiteliais da mucosa bucal.** (Dissertação) Mestrado em Odontologia, área de concentração em Diagnóstico Oral. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

PAPAGERAKIS, S.; PANNONE, G. Epithelial-Mesenchymal Interactions in Oral Cancer Metastasis, Oral Cancer, Kalu U. E. Ogbureke, IntechOpen, March, 2012. DOI: 10.5772/32666. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/oral-cancer/epithelial-mesenchymal-interactions-in-oral-cancer-metastasis>. Acesso em 19/07/2020.

QUEIROZ, A. B. P. *et al.* Estudo de p27, p21, p16 em epitélio escamoso normal, papiloma escamoso e carcinoma de células escamosas da cavidade oral. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 45, n. 6, p. 481-488, Dec. 2009.

RAM H. *et al.* Oral cancer: risk factors and molecular pathogenesis. **J Maxillofac Oral Surg**. v. 10, n. 2, p.132-137. 2011.

REIS, Raquel Silva dos. **Potencialidade dos genes CD44, DAPK, MGMT e RUNX3 como biomarcadores epigenéticos no câncer oral.** (Dissertação) Mestrado em Biotecnologia. Universidade Federal do Espírito Santo, 2014.

RIBEIRO, R. I. M.A. *et al.* Expressão de metaloproteinases de matriz e de seus inibidores teciduais em carcinomas basocelulares. **J Bras Patol Med Lab**. v. 44 , n. 2, p. 115-121, abr. 2008.



SHIGETOMI, S. *et al.* VEGF-C/Flt-4 axis in tumor cells contributes to the progression of oral squamous cell carcinoma via upregulating VEGF-C itself and contactin-1 in an autocrine manner. **Am J Cancer Res.** v. 8, p. 2046-2063, 2018.

TSANTOULIS, P.K. *et al.* Advances in the biology of oral cancer. **Oral Oncol.** v. 43, n. 6, p. 523-34, jul, 2007.

WARD, L. S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 46, n. 4, ago. 2002.

WEBBER, L. P. **Análise da Acetilação de Histona 3 e sua relação com proliferação celular e Transição Epitélio Mesênquima em Leucoplasias e Carcinomas Espinocelulares de boca.** (Dissertação), Mestrado em Odontologia – Área de concentração: Patologia Bucal. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.



## EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

ELIZABETH LOUISY MARQUES SOARES DA SILVA  
MARIA CECÍLIA FREIRE DE MELO  
PAULO CARDOSO LINS FILHO  
THUANNY SILVA DE MACÊDO  
ARNALDO DE FRANÇA CALDAS JÚNIOR

### INTRODUÇÃO

Este capítulo destina-se à discussão da Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço, tópico de grande relevância em decorrência do impacto que este grupo de neoplasias apresenta em todo o mundo. Ao longo do capítulo diversos tópicos serão abordados, sendo ele dividido nas seguintes seções: Epidemiologia, Epidemiologia aplicada à Gestão do Câncer, Indicadores de Saúde e o Câncer de Cabeça e Pescoço, Panorama Atual do Câncer, Transição do Perfil Epidemiológico do Câncer de Cabeça e Pescoço, Determinantes Sociais em Saúde e Uso dos Serviços de Saúde.

### EPIDEMIOLOGIA

Inicialmente, para uma melhor compreensão da aplicação do conhecimento epidemiológico no contexto do câncer de cabeça e pescoço, devemos estabelecer algumas definições: A Epidemiologia é o estudo da distribuição e dos determinantes das doenças ou condições relacionadas à saúde em populações específicas,



assim como a aplicação deste estudo à prevenção e controle de problemas de saúde. Deste conceito, destaca-se que o estudo inclui vigilância, observação, pesquisa analítica e experimental; Distribuição refere-se à análise por tempo, local e características dos indivíduos; Determinantes são todos os fatores físicos, biológicos, sociais, culturais e comportamentais que influenciam o processo saúde-doença; Condições relacionadas à saúde incluem doenças, causas de mortalidade, hábitos de vida, provisão e uso de serviços de saúde e de medicamentos; e por fim, populações específicas são aquelas com características identificadas, como, por exemplo, determinado gênero ou faixa etária em uma dada população (PORTA, 2014).

Dessa forma, a epidemiologia contribui com o desenvolvimento de diferentes metodologias de pesquisa, com a finalidade de responder a perguntas clínicas. Os estudos epidemiológicos tradicionais incluem desenhos quantitativos e qualitativos. Os desenhos quantitativos incluem metodologias de caráter observacional e intervencionista. Estudos qualitativos empregam métodos não numéricos para obter informações e detalhes sobre como as pessoas percebem ou experimentam situações (MANJA, LAKSHMINRUSIMHA, 2014).

Os estudos epidemiológicos têm demonstrado que doenças e limitações não precisam ser fatores inerentes a vida, e que o uso de serviços preventivos, eliminação de fatores de risco e adoção de hábitos de vida saudáveis são importantes determinantes do envelhecimento saudável. Conhecer bem as variáveis e determinantes associados a uma doença é fundamental para prevenção e eficiente gestão de seus desdobramentos.

## EPIDEMIOLOGIA APLICADA À GESTÃO DO CÂNCER

Os estudos epidemiológicos fornecem informações sobre a distribuição e determinantes do câncer em uma população, em seguida, esse conhecimento pode ser aplicado na definição critérios para uma estratégia de enfrentamento e controle da doença, visando reduzir a incidência, morbidade e mortalidade do câncer e melhorar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos através da implementação sistemática de intervenções baseadas em evidências científicas. Informações relativas à prevenção, diagnósti-



co, tratamento e cuidados paliativos podem ser amplamente avaliadas, discutidas e analisadas por métodos de revisão sistemática e modelos de metanálise, necessários para apoiar protocolos terapêuticos (TOPORCOV, WUNSCH-FILHO, 2018).

A vigilância do câncer, um atributo chave da epidemiologia e da saúde pública prática, fornece dados sobre a extensão e a evolução do ônus do câncer na população. Esse conhecimento é essencial para avaliar o cenário atual, estabelecer objetivos para o controle do câncer e definir prioridades, além de, através de programas de saúde baseados em evidências, avaliar o sucesso de ações e estratégias de prevenção. Vários parâmetros são adotados em estudos para estimar o ônus do câncer, incluindo incidência, prevalência, mortalidade, sobrevivência, anos de vida perdida, anos vividos com incapacidade e anos de vida ajustado por incapacidade (PARKIN, 2008; TOPORCOV, WUNSCH-FILHO, 2018).

Ademais, o campo da epigenética vem emergindo como ferramenta promissora na epidemiologia do câncer, fornecendo informações relevantes sobre a regulação de genes, facilitando o controle do câncer durante o tratamento oncológico. Cada vez mais os pesquisadores estão incorporando análises epigenéticas nos estudos de etiologia e avaliação de prognóstico. Os marcadores epigenéticos refletem o histórico genético de um indivíduo e a exposição a diferentes fatores ambientais e, portanto, podem ser úteis para compreender o impacto das exposições ambientais na carcinogênese. Como as alterações epigenéticas ocorrem antes ou durante o desenvolvimento inicial do tumor, elas podem ser moduladas por dieta, medicamentos e outros fatores externos, como agentes infecciosos, sendo assim, o perfil epigenético pode fornecer pistas para mitigar o risco individual de desenvolver câncer (VERMA *et al.*, 2014).

## INDICADORES DE SAÚDE E O CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Antes de falar sobre os indicadores propriamente ditos, precisamos falar sobre o que levou a pensar na aplicação desses conceitos e sua importância na epidemiologia. Sendo assim, com os avanços no controle das doenças infecciosas e crônicas, além da melhor compreensão do conceito de saúde e de seus determi-



nantes sociais, passou-se a analisar outras dimensões do estado de saúde, como medidas por dados de morbidade, incapacidade, acesso a serviços, qualidade da atenção, condições de vida, fatores ambientais, dentre outros (Organização Pan-Americana de Saúde, 2008).

Os indicadores de saúde foram desenvolvidos para facilitar a quantificação e a avaliação das informações produzidas. Em termos gerais, os indicadores são medidas-síntese que contêm informações relevantes sobre determinados atributos e dimensões do estado de saúde, bem como do desempenho do sistema de saúde. Vistos em conjunto, devem refletir a situação sanitária de uma população e servir para a vigilância das condições de saúde. A construção de um indicador é um processo cuja complexidade pode variar desde a simples contagem direta de casos de determinada doença, até o cálculo de proporções, razões, taxas ou índices mais sofisticados (Organização Pan-Americana de Saúde, 2008).

Abordando os indicadores relacionados à doença câncer, temos que o conhecimento e o entendimento destes podem expressar as condições de vida das populações e de desenvolvimento das sociedades. Com isso, demonstra-se fundamental a sua abordagem neste capítulo. Sendo assim, será discutido a seguir, informações de indicadores de saúde como os de prevalência e incidência, mortalidade, sobrevida e a carga global da doença.

### *Prevalência e Incidência*

A prevalência e incidência são medidas de frequência de doenças (morbidade), calculadas de formas diferentes, mas que ainda existem confusões em relação aos seus conceitos. De forma simples, entende-se que para os efeitos de mensuração de eventos ligados ao processo saúde-doença, chamamos de coeficiente aquelas medidas do tipo proporção em que, em geral, os eventos do numerador representam um risco de ocorrência em relação ao denominador. A partir disso, esses eventos podem ser detectados sob duas perspectivas diferentes, a primeira, em um momento e com base numa única aferição, também denominada de prevalência. Já a segunda corresponde à detecção da ocorrência de eventos ou mudanças de status ao longo de períodos variáveis de observação ou acompanhamento, implicando, às vezes, em mais de duas



mensurações, também chamada de incidência (PEREIRA, 1995; MERCHÁN-HAMANN; TAUIL; COST, 2000).

Em ambos os casos, sendo proporções, o resultado da divisão representa uma quantia adimensional que corresponde à fração de indivíduos com o atributo do numerador, que pode ser expressa de várias maneiras – em percentual, por mil, por cem mil, etc. – dependendo da frequência do evento (MERCHÁN-HAMANN; TAUIL; COST, 2000). As principais características sobre essas medidas de morbidade são demonstradas no tabela 1, a seguir.

**TABELA 1** – Principais características sobre os indicadores de morbidade da população (Prevalência X Incidência).

PREVALÊNCIA	INCIDÊNCIA
Número de casos existentes (novos e velhos) em determinado tempo.	Número de casos novos de uma doença durante um período de tempo.
Medida estática (fotografia).	Medida dinâmica.
Estima a probabilidade da população estar doente no período de tempo em que o estudo está em desenvolvimento.	Expressa o risco de tornar-se doente.
Para conhecer a prevalência de uma determinada doença, deve-se fazer um estudo transversal.	Para conhecer a incidência de uma determinada doença, deve-se fazer um estudo prospectivo (Coorte).
Para calcular a prevalência: $P = \text{Número de casos existentes} / \text{Número de pessoas na população no mesmo período} \times \text{Constante}$	Para calcular a incidência: $I = \text{Número de casos novos} / \text{Número de pessoas expostas ao risco} \times \text{Constante}$

### Mortalidade

A mortalidade é a fonte mais antiga de dados sobre a situação de saúde da população, representada pelo risco de óbito na comunidade. Os dados desta condição representam uma fonte fundamental de informação demográfica, geográfica e de causa de morte. Estes dados são usados para quantificar os problemas de saúde e determinar ou monitorar prioridades ou metas em saúde (Organização Pan-Americana de Saúde, 2008).



As informações coletadas sobre a mortalidade são geradas a partir do próprio setor de saúde, de forma contínua, constituindo sistemas de informação nacionais, administrados pelo Ministério da Saúde. Dentre os sistemas de informações, destaca-se o Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), desenvolvido em 1975, que é um produto da unificação de mais de 40 modelos de instrumentos utilizados, ao longo dos anos, para coletar dados sobre mortalidade no país. Esse sistema possui variáveis que permitem, a partir da *causa mortis* atestada pelo médico, construir indicadores e processar análises epidemiológicas que contribuam para a eficiência da gestão em saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Com relação a mortalidade e ao câncer de cabeça e pescoço, este indicador reflete o impacto das mortes por câncer em uma população onde, as suas informações sobre mortalidade por câncer estão disponíveis por meio do SIM. As mortes onde o câncer é mencionado como causa do óbito são descritas nas Declarações de Óbito (INCA, 2020).

Levando em consideração a mortalidade específica por neoplasias malignas, existe uma taxa de mortalidade, também chamada de coeficiente de mortalidade específica por neoplasias malignas, que pode ser definida como o número de óbitos por neoplasias malignas, por 100 mil habitantes, na população residente em determinado espaço geográfico, no ano considerado (DataSUS).

Como principais objetivos deste coeficiente tem-se analisar variações populacionais, geográficas e temporais da mortalidade específica por neoplasias malignas em segmentos populacionais, identificando situações de desigualdade e tendências que demandem ações e estudos específicos; contribuir na avaliação dos níveis de saúde e de desenvolvimento socioeconômico da população, correlacionando a ocorrência e a magnitude do dano a fatores associados ao ambiente, a estilos de vida e à predisposição individual e subsidiar processos de planejamento, gestão e avaliação de políticas públicas de promoção, proteção e recuperação da saúde, concernentes às neoplasias malignas. O seu método de cálculo é determinado por uma razão entre o número de óbitos de residentes por neoplasia maligna sobre a população total residente ajustada, multiplicado por uma constante (DataSUS).



Para o câncer de cabeça e pescoço, o tempo decorrido entre os primeiros sinais e sintomas, diagnóstico e tratamento interferem na evolução, prognóstico e qualidade de vida do paciente com a doença. O atraso no diagnóstico da neoplasia maligna de cabeça e pescoço é a principal causa de um prognóstico ruim. Esses tumores apresentam altos índices de mortalidade e morbidade. Devido a isso, o conhecimento sobre a epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento é cada vez mais importante para a sua detecção e tratamento precoce (SANTOS, BATISTA, CANGUSSU, 2010; JOU, HESS, 2017). As principais características sobre o indicador de mortalidade são demonstradas na tabela 2, a seguir.

**TABELA 2** – Principais características sobre o indicador de mortalidade.

MORTALIDADE
Risco de óbito na comunidade.
Sistema de informação: SIM.
Documento onde é mencionado a causa da morte: Declaração de óbito.
Finalidade dos dados: Quantificar os problemas de saúde e determinar ou monitorar prioridades ou metas em saúde.
Câncer de cabeça e pescoço: Altas taxas de mortalidade no Brasil e no mundo.
Para calcular o coeficiente de mortalidade específica por neoplasias malignas: $M = \frac{\text{O número de óbitos de residentes por neoplasia maligna}}{\text{a população total residente ajustada ao meio do ano X Constante}}$

### *Sobrevida*

A análise de sobrevida, também chamada de análise de sobrevivência, é um conceito derivado de um procedimento analítico específico, que tem como principal objetivo verificar o efeito de fatores de risco ou de fatores prognósticos (sejam eles quantitativos ou qualitativos) no tempo de sobrevida de um indivíduo ou de um grupo, bem como definir as probabilidades de sobrevida em diversos momentos no seguimento do grupo. Podemos considerar sobrevida, o tempo desde o diagnóstico até a ocorrência do evento de interesse (falha) ou até a censura (perda por tempo de



observação incompleto) na observação (BUSTAMANTE-TEIXEIRA, FAERSTEIN, LATORRE, 2002).

Assim na análise de sobrevivência compara-se a rapidez com que os participantes desenvolvem determinado evento, ao contrário de comparar as percentagens de doentes que desenvolvem o evento, ao fim de determinado período. Este evento final na análise de sobrevivência pode ser a morte, mas pode ser qualquer outro evento como recidiva, progressão de doença, efeito lateral ou qualquer outra mudança de estado, sendo o nome “análise de sobrevivência” (ou análise de sobrevida) enganador. Também quando se fala em tempo de sobrevida na análise de sobrevivência, não significa que seja necessariamente tempo até à morte, mas sim tempo até ao evento em questão (BOTELHO, CRUZ, 2009).

Quando se fala em sobrevida, muitas associações são feitas na área da oncologia no entanto, os estudos sobre este tema não se restringem a oncologia pois, podemos encontrar outros estudos envolvendo doenças crônicas transmissíveis e outras doenças crônicas não transmissíveis na literatura científica. É por meio desta análise de sobrevida, que se torna possível avaliar os resultados dos avanços diagnósticos e terapêuticos bem como, para área oncológica, analisar a eficiência global do controle do câncer pelo sistema de saúde (FAYER *et al.*, 2017).

Algumas medidas podem influenciar na sobrevida para o câncer de cabeça e pescoço, como por exemplo o diagnóstico precoce que possibilita a detecção da doença em estágios iniciais, proporcionando melhores respostas terapêuticas, o que contribui para aumentar a sobrevivência. Todavia, esse aumento deve ser interpretado com cautela, uma vez que parte dele pode ser explicado pela antecipação do diagnóstico, que proporciona a observação da evolução da doença por mais tempo e pela identificação de um maior número de casos com prolongada fase pré-clínica detectável, os quais exibem conseqüentemente melhor prognóstico (BUSTAMANTE-TEIXEIRA, FAERSTEIN, LATORRE, 2002; FAYER *et al.*, 2017). Para esses cânceres, em casos precoces, pode-se falar em cura em torno de 70 a 90%, enquanto para estágios avançados, a sobrevida cai para 30 a 50%, além de elevar o custo do tratamento (MORO *et al.*, 2018). As principais características sobre o indicador de sobrevida são demonstradas na tabela 3, a seguir.



TABELA 3 – Principais características sobre o indicador de sobrevida.

SOBREVIDA (SOBREVIVÊNCIA)
As pessoas são acompanhadas por meio da ocorrência de um evento.
O desfecho final não necessariamente corresponde ao óbito, podendo ser uma variação de um parâmetro biológico, ou ainda a um determinado evento que indique a modificação do estado inicial.
Há dois tipos de estudos que podem utilizar o tempo como variável de interesse. Um deles é o estudo experimental (ensaios clínicos controlados aleatorizados), indicado para avaliar formas de tratamento. Outro tipo são os estudos de Coorte observacionais, cujos dados podem ser obtidos pela coleta direta em prontuários médicos ou em bases de dados já existentes (dados secundários).
Vários aspectos podem alterar ou modificar a sobrevida no câncer de cabeça e pescoço, como tratamento, diagnóstico, dentre outros.
Existem alguns métodos estatísticos para cálculo da sobrevida como método de Kaplan-Meier, tábua de vida, sobrevida relativa, modelo de cox.

### *Carga global da doença (GBD – Global Burden of Disease)*

Análises da carga de doenças são importantes para a elaboração de indicadores que subsidiem o planejamento, a execução e a avaliação das ações de saúde. Análises tradicionais, feitas para cada doença separadamente, podem apresentar inconsistências, como a soma de óbitos por causas ultrapassando a mortalidade total (MURRAY *et al.*, 2012a).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Banco Mundial, em 1991, propuseram aos países o conceito da estimativa de anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability Adjusted Life Years* [DALY]), um indicador composto que integra a morte prematura (*Years of Life Lost* [YLL]) e o dano causado por doença, sequelas ou deficiência, considerando-se diferentes níveis de gravidade de uma ou várias doenças ao mesmo tempo (*Years Lost due to Disability* [YLD]) (MARINHO *et al.*, 2016; MURRAY *et al.*, 2012a; MURRAY *et al.*, 2012b)

Ao somar os anos de vida perdidos devido à mortalidade precoce aos anos vividos com incapacidade por doenças, o indicador DALY pretende expressar a carga total que a perda de saúde impõe aos países e às populações. Portanto, o DALY procura combinar mortalidade e morbidade, além de medir seus efeitos sobre a qualidade de vida dos indivíduos (MURRAY *et al.*, 2012).



Uma das métricas utilizadas no GBD são os anos de vida perdidos, YLL. Esta medida expressa o efeito das mortes prematuras na população e é obtida com a multiplicação do número de mortes para cada faixa etária pela expectativa de vida nessa idade, independentemente do sexo (MURRAY *et al.*, 2012a; MURRAY *et al.*, 2012b). As principais características sobre o indicador da carga global da doença são demonstradas no tabela 4, a seguir.

**TABELA 4** – Principais características sobre o indicador da carga global da doença.

CARGA GLOBAL DA DOENÇA
Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY – Disability Adjusted Life Years) = anos de vida perdidos (YLLs) + anos de vida com incapacidade (YLD),

### *Carga Global do Câncer no Brasil*

No período de 1990-2010, observou-se que os brasileiros passaram a viver mais tempo e, em média, a morrer com idade mais avançada. Entretanto, o aumento percentual semelhante no número de anos, entre a expectativa de vida e a expectativa de vida saudável, indica que o tempo de vida foi prolongado sem um desejável maior aumento proporcional no tempo de vida saudável. A maior expectativa de vida, se não acompanhada de investimento na promoção da saúde, pode resultar em aumento de anos vividos com incapacidade e doenças crônicas, em sua maioria passíveis de prevenção (MURRAY *et al.*, 2012; GBD Cancer Collaboration, 2019).

A análise das principais causas de morte revela doenças fortemente influenciadas pelo aumento da população e seu envelhecimento. O primeiro estudo de carga de doenças para a população do Brasil, realizado em 1998, já demonstrava que as doenças crônicas não transmissíveis eram responsáveis por 66,3% da carga de doença no país, seguidas pelas doenças infecciosas (23,5%) e causas externas (10,2%), com notável carga de incapacidade gerada pelas doenças neuropsiquiátricas (SCHRAMM *et al.*, 2004; GBD, 2015).

Não surpreende que a doença isquêmica do coração, diabetes *mellitus*, doenças cerebrovasculares e tumores malignos sejam causas de morte frequentes, destacando-se a magnitude e aumen-

to dos YLL por diabetes e doença renal crônica entre as mulheres, e a cirrose hepática e transtornos por uso abusivo do álcool entre os homens (GBD Cancer Collaboration, 2019). Enquanto a doença renal crônica é, em parte, associada à detecção tardia e manejo inadequado do diabetes e da hipertensão, a cirrose é, geralmente, consequência do consumo abusivo do álcool, prática de risco identificada, principalmente, entre os homens jovens (MURRAY *et al.*, 2012a; MURRAY *et al.*, 2012b).

O câncer aumentou em importância como um problema de saúde global. Embora tenha ficado em sexto lugar em 1990, entre as principais causas de DALYs em todo o mundo, aumentou para o segundo lugar em 2017, atrás das doenças cardiovasculares. O câncer ocupa agora o segundo lugar no ranking mundial mortes, YLLs e DALYs, e está entre as 2 principais causas de mortes, YLLs e DALYs nos 3 quintis mais altos do IDE. Esta mudança na carga de doenças devido à demografia e epidemia tem implicações na política de saúde: garantir o acesso à cobertura universal de saúde e proteção contra gastos catastróficos em saúde relacionados ao tratamento do câncer, mas também, a longo prazo, contra custos associados ao diagnóstico de câncer em uma família (GBD Cancer Collaboration, 2019).

Apesar de não haver dados específicos sobre o carga global do câncer de cabeça e pescoço, o conhecimento acerca dos resultados apresentados até o momento, possibilitam entender melhor a carga de doenças no país e as diferentes exposições a fatores de risco, cenários econômicos, estilos e acesso aos cuidados, os quais influenciam neste tipo de neoplasia, passo fundamental para a implementação de políticas de saúde que levem a um aumento dos anos de vida vividos com saúde e independência funcional, e à ocorrência de doenças apenas no final da vida (GBD Cancer Collaboration, 2019).

Os formuladores de políticas de saúde contam com diferentes ferramentas que lhes permitem ter uma visão mais detalhada sobre os problemas de saúde, dando visibilidade para a prevenção – em nível populacional e em conjunto com outras instâncias de políticas públicas – da perda da saúde por incapacidade e limitações causadas por doenças e envelhecimento, assim como da morte prematura (GBD, 2015; MARINHO *et al.*, 2016; (GBD Cancer Collaboration, 2019).



## PANORAMA ATUAL DO CÂNCER

Como já mencionado neste capítulo, o câncer é uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, visto que todas as regiões e populações podem ser afetadas pela doença, independente dos níveis de indicadores sociais e econômicos. Em adição, os dados relacionados com a incidência e mortalidade por câncer apresentam uma tendência de crescimento, podendo este fenômeno estar associado com o envelhecimento populacional ou com as mudanças comportamentais e de estilo de vida observadas nos anos mais atuais (BRAY *et al.*, 2018; GARCÍA-MARTÍN *et al.*, 2019).

A mais recente estimativa mundial (Global Cancer Statistics – GLOBOCAN 2018) indica uma ocorrência de cerca de 18.1 milhões de novos casos (17 milhões quando excluídos os casos de câncer de pele não melanoma) e 9.6 milhões de mortes (9.5 milhões quando excluídos os casos de câncer de pele não melanoma) relacionadas ao câncer mundialmente, no ano de 2018.

Os dados deste levantamento ainda mostram que, quando levado em consideração ambos os sexos, o câncer de pulmão se mostra como a neoplasia maligna mais incidente (11.6% do total de casos) e com maiores taxas de mortalidade (18.4% do total de mortes). Outros sítios anatômicos com alta incidência foram a mama feminina (11.6%), a próstata (7.1%) e o cólon e reto (6.1%). Já quanto a mortalidade, os cânceres colorretal (9.2%), de estômago (8.2%) e de fígado (8.2%) também contribuíram com uma parcela significativa da quantidade de óbitos por câncer no ano de 2018.

Porém, apesar deste cenário observado em nível mundial, os tipos de cânceres mais incidentes e com maiores taxas de mortalidade podem variar de maneira significativa ao redor do mundo e de acordo com as especificidades de cada localidade, podendo os dados serem influenciados por fatores ligados ao desenvolvimento socioeconômico e ao estilo de vida da região avaliada (BRAY *et al.*, 2018).

No Brasil, os dados divulgados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimam que para cada ano do triênio 2020-2022 ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil quando excluídos os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma será o mais incidente (177 mil), seguido pelos cân-



ceres de mama feminina e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil).

Quando a incidência no território brasileiro é avaliada por região geográfica, os dados mostram que a Região Sudeste concentra mais de 60% dos novos casos, seguida pelas Regiões Nordeste (27,8%) e Sul (23,4%). Outra maneira interessante de se analisar os dados, é através da distribuição por sexo, visto que algumas neoplasias malignas se apresentam com maior ou menor incidência em função do sexo (tabela 5).

**TABELA 5** – *Tipos de câncer mais incidentes por sexo no Brasil, no ano de 2020\**.

SEXO MASCULINO	SEXO FEMININO
Próstata (29.2%)	Mama (29.7%)
Cólon e reto (9.1%)	Cólon e reto (9.2%)
Pulmão (7.9%)	Colo do útero (7.4%)
Estômago (5.9%)	Pulmão (5.6%)
Cavidade oral (5.0%)	Tireóide (5.4%)

\* *Excluindo os cânceres de pele não melanoma.*  
 FONTE: *Estimativa Brasil 2020 (INCA)*

Diante da grande variedade de tipos de câncer que podem ser observados, os que acometem a região de cabeça e pescoço merecem uma atenção especial, visto que este grupo de neoplasia é considerado um problema de saúde pública a nível mundial (CUNHA, PRASS, HUGO, 2019; LAURA, CHOW, 2020).

Segundo dados da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), cerca de 470.000 novos casos e 240.000 mortes por câncer de cabeça e pescoço são estimados mundialmente para o ano de 2020. A incidência do câncer de cabeça e pescoço é maior entre os homens, apresentando uma taxa de mortalidade estimada de 3-4 casos para cada 100.000 homens e 1.5-2 casos para cada 100.000 mulheres. Além disto, de maneira geral, as incidências mais altas destas neoplasias são encontradas na Índia, França, Eslováquia, Suíça e Brasil (CUNHA, PRASS, HUGO, 2019; GARCÍA-MARTÍN *et al.*, 2019).



Estudos mostram que aproximadamente 40% dos cânceres de cabeça e pescoço ocorrem na região de cavidade oral (assoalho bucal, língua, base da língua, palato duro e lábios), 15% na faringe (orofaringe, hipofaringe e nasofaringe), 25% na laringe e o restante em glândulas salivares e tireoide (SILVA *et al.*, 2020). Na tabela 6 podem ser observadas as incidência e taxas de mortalidade para cada uma das localizações anatômicas dos tumores de cabeça e pescoço.

**TABELA 6 – Número mundial de casos novos e de mortes por câncer de cabeça e pescoço no ano de 2018.**

LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA	NÚMERO DE CASOS NOVOS (% DO TOTAL)	NÚMERO DE MORTES (% DO TOTAL)
Cavidade oral	354.864 (2.0)	177.384 (1.9)
Nasofaringe	129.079 (0.7)	72.987 (0.8)
Orofaringe	92.887 (0.5)	51.005 (0.5)
Hipofaringe	80.608 (0.4)	34.984 (0.4)
Laringe	177.422 (1.0)	94.771 (1.0)
Tireóide	567.233 (3.1)	41.071 (0.4)
Glândulas salivares	52.799 (0.3)	22.176 (0.2)

FONTE: Adaptado do GLOBOCAN 2018.

No Brasil, dentre os cânceres que acometem a região de cabeça e pescoço, o de cavidade oral é o mais incidente. Os dados do INCA estimam que o número de casos novos de câncer da cavidade oral esperados, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição. Para as mulheres, corresponde a 3,71 casos novos para cada 100 mil mulheres, sendo a décima terceira mais frequente entre todos os cânceres. Os dados sobre os demais tipos de câncer de cabeça e pescoço podem ser observados na tabela 7.



**TABELA 7 – Número de casos novos, por sexo, de câncer de cabeça e pescoço no Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022.**

LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA	NÚMERO DE CASOS NOVOS (SEXO MASCULINO)	NÚMERO DE CASOS NOVOS (SEXO FEMININO)
Cavidade oral	11.180	4.010
Laringe	6.470	1.180
Tireóide	1.830	11.950

FORTE: Adaptado do Estimativa Brasil 2020 (INCA);

OBS.: Foram inseridas na tabela as localizações primárias incluídas no levantamento realizado pela INCA.

Diante destes valiosos dados e da importância que o conhecimento da realidade apresenta na prevenção e no combate do câncer, é válido ressaltar a necessidade de bases de dados para registro do câncer com informações completas e de qualidade, que na maioria das vezes não estão disponíveis nos países de baixa renda (BRAY *et al.*, 2018).

### TRANSIÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Inicialmente, precisamos compreender o processo de transição do perfil epidemiológico das doenças, onde entende-se por esse conceito as mudanças ocorridas no tempo nos padrões de morte, morbidade e invalidez que caracterizam uma população específica e que, em geral, ocorrem em conjunto com outras transformações demográficas, sociais e econômicas (SCHRAMM *et al.*, 2004; TAVARES, LOVATE, ANDRADE, 2018).

Algumas mudanças nas condições de vida, hábitos e costumes vem influenciando a epidemiologia das doenças, como por exemplo, na doença câncer. Essas alterações vêm acompanhando o processo de industrialização, urbanização, o desenvolvimento tecnológico no mundo, expondo a população a vários fatores de risco para essa enfermidade, como aditivos alimentares, pesticidas, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, níquel, asbesto, poluição ambiental e tabagismo. Quando se soma esses fatores ao aumento progressivo da expectativa de vida, esses indivíduos passam a ter uma exposição maior a fatores de risco ambientais, interferindo no perfil de morbimortalidade e aumentando a ocorrência dos mais diversos tipos de câncer (TAVARES, LOVATE, ANDRADE, 2018).



Em relação ao perfil dos cânceres de cabeça e pescoço, suas principais características são o tipo histológico carcinoma espinocelular (carcinoma de células escamosas) correspondendo a 90% dos casos, pode acometer homens e mulheres entre 40 a 50 anos, com predileção pelo sexo masculino e fatores externos como o tabagismo estão associados a um risco elevado no desenvolvimento dessas doenças (FILHO *et al.*, 2013; COHEN, FEDEWA, CHEN, 2018).

Conhecendo as principais características epidemiológicas desse grupo de câncer, uma mudança notável em sua epidemiologia foi observada nos últimos 30 anos. Embora a exposição a mutagênicos químicos, como tabaco e álcool, continue sendo o fator de risco mais comum para o câncer de cabeça e pescoço, um subconjunto de tumores de cabeça e pescoço com rápida progressão é adquirido através da infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) (LEWIS *et al.*, 2015; RETTIG, CHUNG, FAKHRY, 2015).

Em relação à localização anatômica, a área da orofaringe é a mais suscetível ao HPV, sendo que até 70% dos cânceres dessa área são mediados pelo HPV, a presença deste vírus nessa área está associada a práticas sexuais como no sexo oral desprotegido. O comportamento biológico e as características clínicas desses tumores diferem dos pacientes que não possuem o vírus. Geralmente, os pacientes com câncer de cabeça e pescoço HPV positivos são frequentemente mais jovens do que aqueles com câncer mediados por tabaco, além de apresentarem resultados significativamente melhores com as terapias padronizadas atuais (LEWIS *et al.*, 2015; RETTIG, CHUNG, FAKHRY, 2015).

Sendo assim, novos paradigmas sobre a epidemiologia desse câncer precisam ser estudados, as mudanças sociais, econômicas, ambientais e estilos de vida vem modificando o desenvolvimento não só do câncer de cabeça e pescoço, mas também de outras doenças crônicas.

## DETERMINANTES SOCIAIS EM SAÚDE

A associação entre níveis socioeconômicos da população e a incidência e mortalidade por câncer pode envolver múltiplos aspectos. Diferentes padrões culturais entre distintas classes sociais têm influência nesta relação, e são contínuas as mudanças no tempo e espaço de estilos de vida e exposições de risco para câncer



entre classes sociais. Nos países em desenvolvimento, tabagismo e obesidade, importantes fatores de risco para câncer, apresentam atualmente prevalências mais elevadas em populações de estratos socioeconômicos inferiores, invertendo um padrão anterior (GBD Cancer Collaboration, 2019).

Outra variável relevante na análise dos determinantes sociais em câncer é a localização anatômica do tumor. Notadamente, tumores de colo de útero e de cabeça e pescoço apresentam maior incidência nos estratos populacionais com piores condições sociais. Em contraposição, tumores de mama e cólon são mais expressivos nos estratos diferenciados da sociedade (MELO *et al.*, 2018; WHO, 2018; (GBD Cancer Collaboration, 2019).

Nas últimas décadas, foram obtidos relevantes progressos na compreensão dos fatores que afetam a morbi-mortalidade por câncer, sua prevenção, detecção, tratamento e da qualidade de vida dos sobreviventes (MELO *et al.*, 2018). Todavia, os benefícios decorrentes desse conhecimento não foram distribuídos de modo homogêneo pelas populações (GBD, 2015; MARINHO *et al.*, 2016; GBD Cancer Collaboration, 2019). A carga de doença nos grupos de níveis socioeconômicos mais baixos pode advir da maior incidência de câncer em geral; pelo diagnóstico tardio de neoplasias passíveis de detecção em estágios iniciais por meio de rastreamento; pelas dificuldades de acesso ao diagnóstico e tratamento adequado; pelas incapacidades adquiridas em decorrência da doença; pelo maior risco de óbito por tipos de câncer potencialmente curáveis; pelo não-tratamento para o controle da dor e insuficiência de outros cuidados paliativos (MURRAY *et al.*, 2012; FITZMAURICE *et al.*, 2018).

A interação de múltiplos genes determina a suscetibilidade ao câncer, portanto, o câncer caracteriza-se como uma doença genética. Entretanto, a ocorrência da doença é fortemente determinada por fatores como agentes infecciosos, dieta, tabagismo, e exposições ambientais e ocupacionais a agentes cancerígenos (FITZMAURICE *et al.*, 2018; GBD Cancer Collaboration, 2019).

A prevalência desses fatores nas populações está estritamente conectada às desigualdades sociais. Alguns desses fatores possui inter-relações com os distintos estratos socioeconômicos de populações e podem determinar as disparidades observadas na ocorrência de neoplasias. Também são de grande importância o



acesso aos serviços de saúde e a detecção precoce do câncer, cujas vulnerabilidades podem influenciar de forma incisiva a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes com câncer provenientes das parcelas de menor renda da população (FITZMAURICE *et al.*, 2018; GBD Cancer Collaboration, 2019).

### USO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE

Além de maior exposição aos principais fatores de risco para câncer, os indivíduos dos estratos sociais mais baixos têm acesso restrito aos serviços de saúde. Em geral, essa dificuldade implica demora do diagnóstico. Como consequência, a detecção tardia de tumores traduz-se em pior prognóstico e intervenções terapêuticas extensas e mutiladoras (FITZMAURICE *et al.*, 2018; GBD Cancer Collaboration, 2019).

Portanto, identificar as disparidades em saúde contribui para a formulação de políticas de saúde que objetivem a promoção do bem-estar e de qualidade de vida para os indivíduos com câncer. Estudos sugerem que a carga do câncer, pelo menos em parte e no longo prazo, será reduzida pela diminuição das disparidades sociais em relação ao acesso à prevenção primária, ao diagnóstico precoce, a tratamentos padronizados e à reabilitação (BRASIL, 2018; FITZMAURICE *et al.*, 2018; GBD Cancer Collaboration, 2019).

### CONCLUSÃO

Como visto, o estudo epidemiológico instrumenta o combate e a gestão do câncer. Conhecer os determinantes de risco e indicadores utilizados para vigilância do câncer é de fundamental importância na avaliação da carga da doença, especialmente em países em desenvolvimento, como o Brasil, que vem passando por uma transição no perfil epidemiológico.



REFERÊNCIAS

BOTELHO, F.; SILVA, C; CRUZ F. Epidemiologia explicada – Análise de Sobrevida. **Acta Urológica**, V. 26, N. 4, P. 33-38, 2009.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Promoção da Saúde: PNPS: Anexo I da Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.

BRAY,F. *et al.* Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin** 2018; 68: 394-424.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE,M.R. Técnicas de análise de sobrevida. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579-594, 2002.

COHEN, N.; FEDEWA, S.; CHEN, A.Y. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am**, v.30, p. 381-395, 2018.

CUNHA A.R., PRASS, T.S., HUGO, F.N. Mortality from oral and oropharyngeal cancer in Brazil: impact of the National Oral Health Policy. **Cad. Saúde Pública** 2019; 35(12): 1-12.

**DataSUS**. <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/LivroIDB/2edrev/c10.pdf> Acesso em: 04/08/2020.

FAYER, V.A. *et al.* Sobrevida de dez anos e fatores prognósticos para o câncer de mama na região Sudeste do Brasil. **Rev Bras Epidemiol**, v.19, n.4, p. 766-778, 2016.

FILHO, M.R.M. *et al.* Qualidade de vida de pacientes com carcinoma em cabeça e pescoço. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.79, n.1, p.82-88, 2013.

FITZMAURICE, C., *et al.* Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA Oncol**. 2018;4(11):1553-1568. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2706

GARCÍA-MARTIN, J.Á. *et al.* Epidemiology of Oral Cancer. **Oral Cancer Detection** 2019; 1: 81-93.



GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet** 2015; 385: 117–71

Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA Oncol.** 2019;5(12):1749–1768. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996

JOU, A.; HESS, J. Epidemiology and Molecular Biology of Head and Neck Cancer. **Oncology Research and Treatment**, v. 40, n.6, p. 328-332, 2017.

LAURA, Q.M., Chow ,M.D. Head and Neck Cancer. **N Engl J Med** 2020; 382(1):60-72.

LEWIS, A *et al.* The New Face of Head and Neck Cancer: The HPV Epidemic. **Oncology (Williston Park)**, v.29, n.9, p. 616-626, 2015.

MANJA, V.; LAKSHMINRUSIMHA, S. Epidemiology and Clinical Research Design, Part 1: Study Types. *Neoreviews*, 15, n. 12, p. e558-569, Dec 1 2014.

MARINHO, F, PASSOS, V. M. de A.; FRANÇA, E. B. Novo século, novos desafios: mudança no perfil da carga de doença no Brasil de 1990 a 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 713-724, 2016.

MELO, N.B. *et al.* Head and neck cancer, quality of life, and determinant factors: a novel approach using decision tree analysis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 126, n. 6, p. 486-493, 2018.

MERCHÁN-HAMANN,E.;TAUIL,PL.;COSTA,M.P. Terminology of measurement and indicators in epidemiology: an aid for a future standardization of nomenclature. **Inf. Epidemiol. Sus**, v.9, n.4, 2000.

**Ministério da saúde.** <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/mortalidade>  
Acesso em: 04/08/2020.

MORO, J.S. *et al.* Câncer de boca e orofaringe: epidemiologia e análise da sobrevivência. **Einstein**, v. 16, n.2, 2018.

MURRAY, C.J. *et al.* GBD 2010: a multi-investigator collaboration for global comparative descriptive epidemiology. **Lancet.** 2012 Dec;380(9859):2055-8. (2)

MURRAY, T. *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet.**, 380 (2012), pp. 2197-2223 (1)

**Organização Pan-Americana de Saúde.** Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações, 2008.



PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koo- gan, 1995. xviii, 596 p.

PORTA, M. **A dictionary of epidemiology**. 6th ed. New York: Oxford University Press, 2014.

RETTING, E.M.; CHUNG, C.H.; FAKHRY, C. Implications of the New Face of Head and Neck Cancer. **Oncology (Williston Park)**, v.29, n.9, p. 628-630, 2015.

SANTOS, L. C. O.; BATISTA, O. M.; CANGUSSU, M. C. T. Characterization of oral cancer diagnostic delay in the state of Alagoas. **Brazilian Journal of Otorhino- laryngology**, v. 76, n. 4, p. 416-422, 2010.

SCHRAMM, J.M.A. *et al.* Epidemiological transition and the study of burden of disease in Brazil. **Ciência e Saúde coletiva**, v.9, n.4, 2004.

SILVA FA. *et al.* Epidemiological Profile of Patients with Head and Neck Cancer at a Cancer Center in Southern Brazil. **Rev Bras de Cancerologia** 2020; 66(1): 1-8.

TAVARES, J., LOVATE, T., ANDRADE, I. Epidemiological transition, and external causes of mortality at southeast region of Brazil. **GOT**, n.15, 2018.

TOPORCOV, T. N.; WÜNSCH FILHO, V. Epidemiological science and cancer con- trol. **Clinics**, 73, 00/2018 2018.

TORRE, L., *et al.* Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Soci- ety of Preventive Oncology, 25, n. 1, 2016 Jan 2016.

VERMA, M., *et al.* Epigenetic research in cancer epidemiology: trends, opportu- nities, and challenges. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a pub- lication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the **American Society of Preventive Oncology**, 23, n. 2, 2014 Feb 2014.

**World Health Organization**. International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow. Geneva: 2020. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/tomorrow/ home](https://gco.iarc.fr/tomorrow/home).

**World Health Organization**. WHO director-general calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer. [https://www.who.int/ reproductivehealth/call-toaction-elimination-cervical-cancer/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/call-toaction-elimination-cervical-cancer/en/). Published May 19, 2018. Acessado em 02 de agosto, 2020.





## ASPECTOS CLÍNICOS DO CÂNCER ORAL

MARIA SUELI MARQUES SOARES  
ANA CAROLINA LYRA DE ALBUQUERQUE  
MARCUS SETALLY AZEVEDO MACENA

### RESUMO

**E**m 2018, o câncer de boca causou 6.455 óbitos no Brasil, havendo expectativa de aumento de novos casos para os próximos anos. O diagnóstico precoce e prevenção precisam ser enfatizados e a população conscientizada dos fatores de risco e primeiros sinais da doença. O carcinoma espinocelular (CEC) constitui a neoplasia maligna mais comum na boca e clinicamente se apresenta com diversos aspectos e sintomatologia que variam de acordo com o tipo de lesão fundamental, localização anatômica, tamanho, tempo de evolução, grau de infiltração nos tecidos subjacentes, estadiamento do tumor, etc. O exame clínico e o reconhecimento dos sinais e/ou sintomas são fundamentais para o diagnóstico precoce do câncer bucal, bem como o profissional empregar como estratégia a busca ativa de lesões bucais potencialmente malignas (LBPM), pois estas constituem alterações com maior probabilidade de cancerização. Neste capítulo aborda-se o tema câncer bucal com ênfase nos aspectos clínicos do CEC e das LBPM, visando sedimentar e fortalecer a estratégia do diagnóstico precoce.

## INTRODUÇÃO

O câncer bucal é uma doença crônica multifatorial, associada a fatores de risco.

O câncer da boca (também conhecido como câncer de lábio e cavidade oral) é um tumor maligno que afeta lábios, estruturas da boca, como gengivas, bochechas, palato, língua (principalmente as bordas) e o assoalho bucal. É mais comum em homens acima dos 40 anos, sendo o quarto tumor mais frequente no sexo masculino na região Sudeste do Brasil. A maioria dos casos é diagnosticada em estágios avançados (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019).

Clinicamente se manifesta com diversas formas, podendo ou não apresentar sintomatologia, a qual se associa ao tipo de lesão fundamental, localização e tempo de evolução (TOMMASI, 2013).

O tipo histopatológico mais comum (90%) é o carcinoma de células escamosas, também denominado de carcinoma espi-nocelular (CEC) ou carcinoma epidermóide (BUGSHAN; FAROOQ, 2020).

As taxas de incidência e mortalidade pelo câncer bucal são diferentes na dependência da distribuição geográfica dos países e pode variar entre um mesmo país, a exemplo das diferentes regiões do Brasil. Essas variações são influenciadas pelas diferenças de hábitos na população, características socioeconômicas, expectativa de vida, fatores ambientais, raça, educação preventiva e acesso aos serviços de assistência médica (BRENER *et al.*, 2007).

O Brasil está entre os países de maior incidência da doença, ao lado de Índia, Taiwan, Hungria e França (NEVILLE *et al.*, 2016). Pesquisa aponta que os cânceres da cavidade oral e hipofaringe são altamente comuns no centro-sul da Ásia, especialmente na Índia. As taxas de câncer orofaríngeo são elevadas na América do Norte e na Europa, especialmente na Hungria, Eslováquia, Alemanha e França e são associadas ao uso de álcool, tabagismo, e infecção por papilomavírus humano (SHIELD *et al.*, 2017).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2020 a ocorrência de 15.490 novos casos de câncer bucal, no Brasil, sendo 11.200 casos em homens e 4.750 em mulheres, posicionando-se como o 5º mais prevalente, tendo sido encontrada uma taxa de



mortalidade de 6.455 indivíduos no ano de 2018, além da taxa de sobrevida de 50% (REGEZI; SCIUBA; JORDAN, 2017).

Comumente, os pacientes com diagnóstico do câncer bucal percebem o surgimento das primeiras alterações no período de oito a vinte e quatro meses antes, ou seja, há um grande atraso na busca por atendimento profissional, postergando o diagnóstico e piorando o prognóstico (NEVILLE *et al.*, 2016). Esta atitude do paciente pode, em parte, ser explicada pela falta de sintomatologia na fase inicial do câncer de boca (REGEZI; SCIUBA; JORDAN, 2017). No entanto, pesquisa aponta como principais causas do atraso, a falta de conhecimento do paciente sobre os sinais e sintomas da doença, bem como as incertezas na decisão de procurar um profissional. Existem três fatos principais sobre o câncer bucal. Em primeiro lugar, é uma doença evitável na maioria dos casos. A prevenção primária é possível por meio da educação da população sobre os sintomas e pela redução do uso do tabaco por meio de ações de conscientização e legislação. Em segundo lugar, este tipo de câncer é precedido por lesão cancerizável que geralmente não cicatriza, sendo um sinal de alerta precoce. Em terceiro lugar, é curável quando detectado em estágio inicial da doença (BASHART *et al.*, 2019).

Assim, o reconhecimento de lesões potencialmente malignas representa o diagnóstico precoce, promovendo e aumentando a chance de cura e melhor qualidade de vida ao paciente (TOMMASI, 2013).

Para enfrentar o problema do câncer bucal se faz necessário transpor barreiras como as dificuldades de implantação de políticas públicas dirigidas aos fatores de risco, barreiras relacionadas aos pacientes e/ou ao profissional que juntas ou isoladas contribuem para a demora no diagnóstico da doença.

Neste capítulo aborda-se o tema câncer bucal focando em suas características clínicas, buscando promover sedimentação de conhecimento, incentivar e encorajar estudantes e profissionais para o diagnóstico clínico da doença em estágio inicial.

## ASPECTOS CLÍNICOS – SINAIS E SINTOMAS DO CÂNCER BUCAL

No Brasil, vários autores publicaram estudos no tocante a levantamentos epidemiológicos que relacionam os dados sociodemográficos com as características clínicas do CEC, conforme pode ser visualizado na tabela 1.



**TABELA 1** – Frequência de CEC bucal de acordo com a localização da lesão, em diferentes estudos no realizados no Brasil.

VARIÁVEIS	AUTORES*				
	1	(2)	(3)	(4)	(5)
	(n=80)	(n=)	(n=)	(n=)	(n=)
Homem	70%	80,2%	70%	76%	70%
Mulher	30%	19,9%	30%	24%	30%
Década de vida	6 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup> /7 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup> /5 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	-
Leucoderma	16,2%	48,5%	-	-	-
Melanoderma	12,5%	-	-	-	-
Lábios	10%	-	2,3%	-	13,6%
Mucosa jugal	5%	-	66%	-	2,9%
Língua	48,8%	52,6%	1,8%	42%	20,5%
Assoalho bucal	16,2%	13,5%	10,4%	22%	14,6%
Rebordo alveolar	7,5%	3,13%	-	22%	23,1%
Palato	2,5%	14,8%	0,45%	-	6,2%
Região retromolar	-	-	19%	-	-

**FONTE:** Levantamento da literatura científica, 2020. \*Autores: (1) Emerick et al. 2020; (2) Soares et al 2019; (3) Scharma 2019; (4) Paraguassu et al. 2019; (5) Marochio et al 2010.

O perfil do paciente com CEC se constitui de homens, com 40 anos ou mais de idade, com lesão localizada principalmente em língua, como mostra a tabela 1. Quanto à faixa etária, nas últimas décadas tem-se observado uma tendência mundial de aumento do número de casos da doença entre em indivíduos jovens (CHOI et al., 2019), cujas lesões, clinicamente, apresentam comportamento mais agressivo (REGZEI; SCIUBA; JORDAN, 2017). A ilustração 1 apre-

sentou um CEC em indivíduo jovem que procurou atendimento na Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

**ILUSTRAÇÃO 1** – CEC em língua, paciente com 30 anos de idade. Observa-se ulceração profunda, com infiltração dos tecidos adjacentes.



FONTE: Clínica de Estomatologia da UFPB.

A lesão fundamental clássica observada no câncer bucal constitui uma úlcera, com bordas elevadas e endurecidas, com centro necrótico, geralmente assintomática no início e de rápido crescimento. Também pode haver nódulos firmemente aderidos aos tecidos subjacentes. Eventualmente os pacientes podem apresentar linfadenopatia cervical sem qualquer sintoma. Em casos extremos pode haver fístula, sangramento, anemia intensa e caquexia.

No entanto, ampla variedade clínica de CEC, tem sido relatada, podendo ocorrer sob forma de lesão exofítica, com crescimento expansivo; aumento de volume, duro à palpação, com superfície irregular, lesão papilífera, vegetante ou verruciforme; lesão com crescimento endofítico, com invasão tecidual, de aspecto crateri-

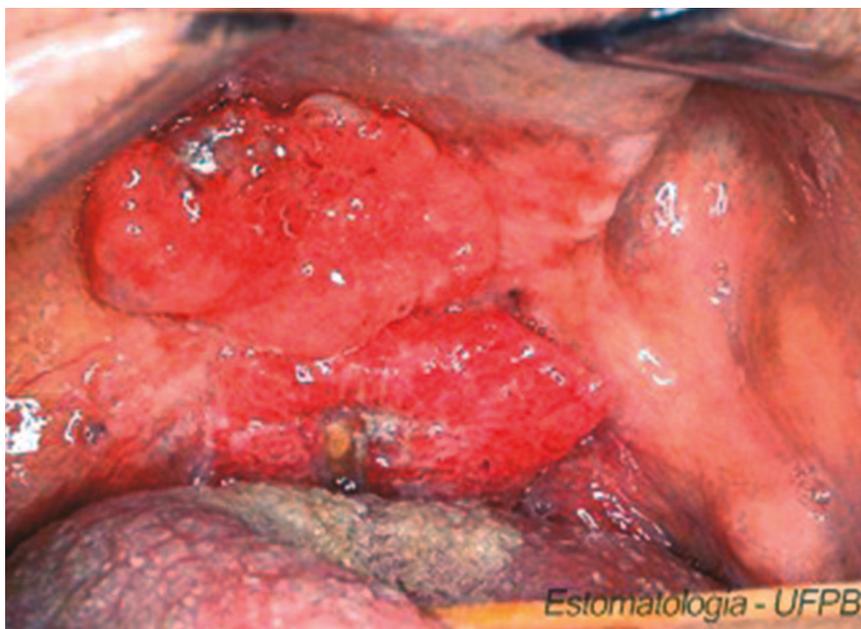
forme e ulcerado na região central e borda elevada em rolete; lesão leucoplásica, tipo mancha ou placa branca; lesão eritroplásica, lesão em forma de mancha vermelha; lesão eritroleucoplásica com áreas vermelha e branca (NEVILLE *et al.*, 2016).

No estudo realizado por Emerick *et al.* (2020), a frequência do CEC foi distribuída de acordo com os aspectos clínicos das lesões, sendo as mais frequentes as lesões fundamentais em forma de úlcera (49,75%), seguida de lesão nodular (18,75%), lesão em placa (16,25%), lesão vegetante (6,25%) e lesão com crosta (2,5%).

Segundo Pires *et al.* (2013), o aspecto clínico de úlcera representou 62% dos casos de CEC, leucoeritroplasia ocorreu em 17% dos casos e úlcera combinada com leucoeritroplasia em 21%.

As ilustrações 2, 3, 4, 5 e 6 ilustram diferentes aspectos clínicos de lesões de CEC, em diferentes localizações da mucosa bucal, todos diagnosticados na clínica de Estomatologia da UFPB.

**ILUSTRAÇÃO 2** – CEC – lesão vegetante moriforme no palato duro.



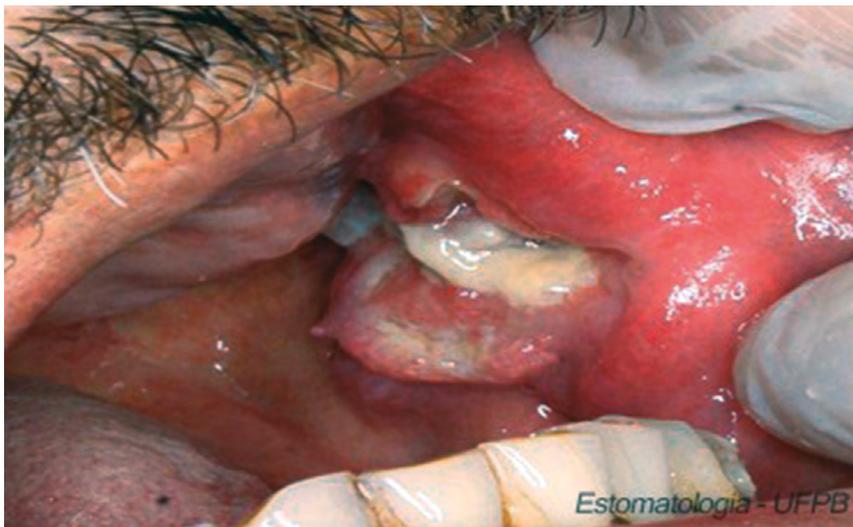
**FONTE:** Clínica de Estomatologia da UFPB.

**ILUSTRAÇÃO 3** – CEC – lesão ulcerada no lábio.



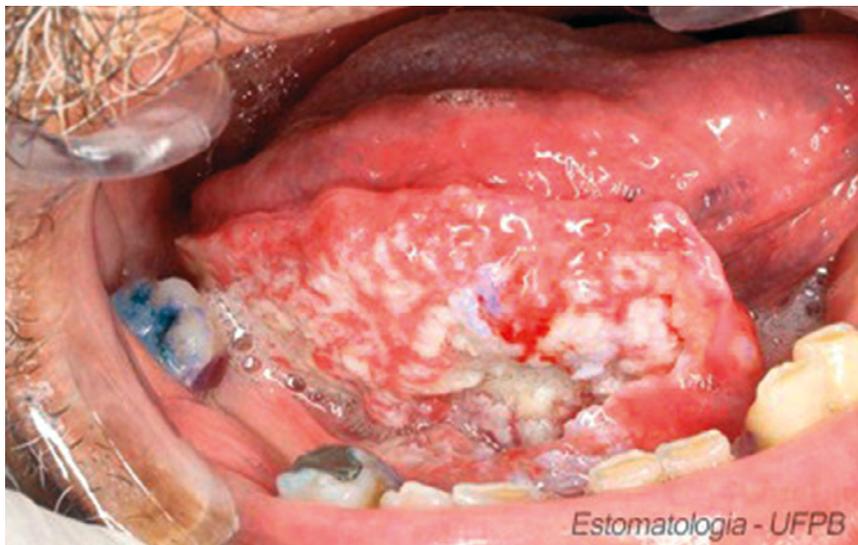
**FONTE:** *Clínica de Estomatologia da UFPB.*

**ILUSTRAÇÃO 4** – CEC – lesão vegetante, com necrose e infiltração, localizada na mucosa jugal.



**FONTE:** *Clínica de Estomatologia da UFPB.*

**ILUSTRAÇÃO 5** – CEC apresentando lesão vegetante, localizada no assoalho bucal.



FONTE: Clínica de Estomatologia da UFPB.

**ILUSTRAÇÃO 6** – CEC – lesão, placa leucoplásica, localizada na mucosa jugal, próxima à comissura labial.



FONTE: Clínica de Estomatologia da UFPB.

## SINTOMAS ASSOCIADOS AO CÂNCER BUCAL

Uma das principais características das lesões iniciais do câncer de boca é a ausência de sintoma de dor, porém, em estágios mais avançados, a dor pode ocorrer em cerca de 43% dos pacientes, em geral quando o tumor não demonstra mais lesão potencialmente maligna associada (HAYA-FERNÁNDEZ *et al.*, 2004).

Pacientes com câncer bucal em estágio avançado também podem apresentar outros sintomas como: dor de ouvido, sangramento na cavidade bucal, dificuldade para respirar, dificuldade para engolir, dificuldade para falar, parestesia e trismo (VILARIM, 2019; PEREIRA, PHAN, 2004; FOULKES, 2013; LYNCH, 2014; MARTINS *et al.*, 2019).

## LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DA MUCOSA BUCAL

O termo lesão potencialmente maligna (LPM) se refere àquelas lesões cujo tecido possui maior chance de ocorrer transformação em tumor maligno do que o tecido normal. Lembrar que este tipo de lesão pode permanecer em estágio não maligno por tempo indefinido, e até mesmo nunca malignizar, principalmente se forem evitados estímulos nocivos (TOMMASI, 2013), então, identificar, diagnosticar e acompanhar clinicamente as LPM é muito importante para prevenção do câncer bucal.

As LPM da mucosa bucal são: leucoplasia, eritroplasia, queilite actínica e líquen plano (WARNAKULASURIYA, 2018).

Leucoplasia bucal é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma placa branca que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente com qualquer outra lesão. Os aspectos clínicos geralmente são: mancha ou placa branca, amarelada ou acinzentada, em qualquer localização da mucosa bucal, com superfície lisa, corrugada ou fissurada. Pode ser denominada de leucoplasia homogênea quando predomina a coloração branca, mas também pode ser entremeada por áreas vermelhas, sendo classificada como heterogênea (LYNCH, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; TOMMASI, 2013). Ver ilustração 7.



ILUSTRAÇÃO 7 – *Leucoplasia homogênea em ventre lingual.*

FONTE: *Clínica de Estomatologia da UFPB.*

Eritroplasia é definida como uma lesão que clinicamente se apresenta como uma mancha vermelha brilhante ou placa avermelhada que não pode ser caracterizada clinicopatologicamente com qualquer outra lesão bucal, e cuja natureza é idiopática. É menos frequente do que a leucoplasia, porém apresenta maior potencial de malignização, alguns autores afirmam que a eritroplasia tem maior potencial de malignização e que 90% podem apresentar displasia (REICHART, PHILIPSEN, 2005; VAN DER WALL, 2009).

Queilite actínica é uma lesão que representa um processo de degeneração acelerada do epitélio labial provocado pelos raios solares, radiação ultravioleta. Clinicamente se observa no vermelhão labial área de ulceração, placa, mancha branca, fissura, erosão e atrofia, além de perda do limite entre o vermelhão da mucosa labial e a pele do lábio (NEV, 2016; TOMMASI, 2013). Ver ilustração 8.

Líquen plano é uma doença mucocutânea que pode ocorrer de forma concomitante ou não. Quando ocorre na mucosa bucal sua lesão clássica se apresenta clinicamente na forma reticular que se caracteriza por linhas ceratóticas entrelaçadas e com áreas eritematosas, afetando mais comumente a mucosa jugal, bilateralmente. Outras formas de apresentação clínica do líquen plano oral são: erosiva, atrófica, ulcerada e bolhosa (LINCH, 2014; NEVILLE, 2016).

**ILUSTRAÇÃO 8 – Queilite actínica.**



**FONTE:** *Clínica de Estomatologia da UFPB.*

**ILUSTRAÇÃO 9 – Líquen plano bucal.**



**FONTE:** *Clínica de Estomatologia da UFPB.*

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diagnosticar lesões potencialmente malignas da mucosa bucal e lesões de câncer bucal em estágio inicial, são importantes estratégias que favorecem o diagnóstico precoce da doença e possibilita intervenções com manejo individualizado, aumentando a chance de cura e melhorando a qualidade de vida (TOMMASI, 2013).

As manifestações clínicas do câncer de boca em fase avançada são facilmente percebidas por pacientes e profissionais, no entanto, em estágios iniciais frequentemente tais lesões passam despercebidas, ou por falta de informação e/ou de conhecimento dos sinais e sintomas da doença, isso faz com que haja atraso no diagnóstico e no tratamento, resultando morbidades e sequelas que comprometerão a qualidade de vida do indivíduo.

Assim, esforços devem ser realizados para maior divulgação dos aspectos clínicos do câncer bucal, bem como prevenção e controle de seus fatores de risco. É essencial o correto processo de diagnóstico do câncer bucal, que deve estar baseado, inicialmente em exame clínico, onde o profissional irá utilizar-se dos conhecimentos epidemiológicos associados aos dados coletados durante exame físico, cuja confirmação da hipótese clínica inicial deve ocorrer por meio dos exames complementares, como o laudo histopatológico, obtido pela análise do tecido biopsiado, contribuindo com o diagnóstico precoce, tratamento adequado e melhor prognóstico com qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

BASHART, Sarah *et al.* Health seeking behaviour, delayed presentation and its impact among oral cancer patients in Pakistan: a retrospective qualitative study. **BMC Health Services Research**. v. 19, n. 1, p. 715, 2019.

BRENER, Sylvie *et al.* Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.53, n.1, p. 63-69, 2007.



BUGSHAN, Amr; FAROOQ, Imran. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. **F1000Research**, Londres, v.9. p.229, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399208/>. Acesso em 30 ago. 2020.

CHOI, Gyuheon *et al.* Comparison of Squamous Cell Carcinoma of the Tongue between Young and Old Patients. **Journal of Pathology and Translational Medicine**. v.53, n.6, p. 369-377, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6877439/pdf/jptm-2019-09-16.pdf>. Acesso em 2 set. 2020.

EMERICK, Carolina *et al.* Perfil sociodemográfico e clinicopatológico de 80 casos de carcinoma de células escamosas de boca. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 56. p.1-6. 2020. Disponível em: <http://www.jbpml.org.br/detalhes/551/perfil-sociodemografico-e-clinicopatologico-de-80-casos-de-carcinoma-de-celulas-escamosas-de-boca>. Acesso em: 5 set. 2020.

FOULKES, Mark. Oral cancer: risk factors, treatment and nursing care. **Nursing Standard**. v.28, n.8, p. 49-57, 2013.

HAYA-FERNÁNDEZ *et al.* The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. **Oral Diseases**. v.10, n.6, p.346-348. 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2021.

LYNCH, Denis. Oral Cancer Risk and Detection: The Importance of Screening Technology. **The Academy of Dental Therapeutics and Stomatology**. v.1, p. 1-12, 2014. Disponível em: [https://dentalacademyofce.com/courses/2226/PDF/1102ceiTZ\\_oral%20cancer\\_rev3.pdf](https://dentalacademyofce.com/courses/2226/PDF/1102ceiTZ_oral%20cancer_rev3.pdf). Acesso em 20 jan. 2021.

MAROCCHIO, Luciana. *et al.* Oral squamous cell carcinoma: an analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. **Journal of Oral Science**. v.52, n.2, p 267-273, jun. 2010. Disponível em: [http://www.researchgate.net/publication/44851946\\_Oral\\_squamous\\_cell\\_carcinoma\\_An\\_analysis\\_of\\_1564\\_cases\\_showing\\_advances\\_in\\_early\\_detection](http://www.researchgate.net/publication/44851946_Oral_squamous_cell_carcinoma_An_analysis_of_1564_cases_showing_advances_in_early_detection). Acesso em 05 set. 2020.

MARTINS, Cinthia *et al.*, Trismus and oral health conditions during diagnosis of malignant oral neoplasms. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v. 86, p. 552-7, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Instituto Nacional do Câncer. 2020. **Estatísticas de câncer**, Rio de Janeiro, mai. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 1 set. 2020

NEVILLE, Brad W *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. Tradução Renata Tucci, Mônica Israel. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1810 p. ISBN 978-85-352-6564-4.



PARAGUASSU, Eber Coelho *et al.* Systematic review of epidemiology of oral cancer in Brazil. **International Journal of Innovation Education and Research**. v.7. n.4. p 366-374. abr. 2019. Disponível em <https://ijer.net/index.php/ijer/article/view/1431>. Acesso em 02 set. 2020;

PEREIRA, José; PHAN, Tien. Management of Bleeding in Patients with Advanced Cancer. **The Oncologist**. v. 9 p. 561-570, 2004.

PIRES, Fábio Ramôa *et al.* Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single Oral Pathology service during an 8-year period. **Journal of Applied Oral Science**. v.21, n.5, p 460-467. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jaos/v21n5/1678-7757-jaos-21-05-0460.pdf>. Acesso em: 1 set. 2020.

REGEZI, Joseph; SCIUBBA, James; JORDAN, Richard. **Patologia oral: correlações clinicopatológicas**. Tradução Renata Tucci. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. ISBN 978-85-352-8705-9.

REICHART, Peter, PHILIPSEN, Hans Peter. Oral erythroplakia. A review. **Oral Oncology**. v. 41. P551-61. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15975518/>. Acesso em 20 jan. 2021

SCHARMA, Sandeep. Prevalence and Epidemiological Variation of Oral Squamous Cell Carcinoma among the Population of Central Nepal. **Journal of College of Medical Sciences-Nepal**. v.15, n.4, p.267-269. out-dez. 2019. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/341145426\\_Prevalence\\_and\\_Epidemiological\\_Variation\\_of\\_Oral\\_Squamous\\_Cell\\_Carcinoma\\_among\\_Population\\_of\\_Central\\_Nepal](https://www.researchgate.net/publication/341145426_Prevalence_and_Epidemiological_Variation_of_Oral_Squamous_Cell_Carcinoma_among_Population_of_Central_Nepal). Acesso em 29 ago. 2020.

SHIELD, Kevin; FERLAY, Jacques; JEMAL, Ahmedin; SANKARANARAYANAN, Rengaswamy; CHATURVEDI, Anil; BRAY, Freddie; SOERJOMATARAM, Isabelle. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. v.67, p. 51-64, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21384>. Acesso em: 20 jan. 2021.

SOARES, Élika Cardoso; BASTOS NETO, Bartolomeu Conceição; SANTOS, Lília Paula de Souza. Estudo epidemiológico do câncer de boca no Brasil. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**. v.64, n. 3, p. 192-198, set./dez. 2019. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/338355910\\_Estudo\\_epidemiologico\\_do\\_cancer\\_de\\_boca\\_no\\_Brasil\\_Epidemiological\\_study\\_of\\_oral\\_cancer\\_in\\_Brazil](https://www.researchgate.net/publication/338355910_Estudo_epidemiologico_do_cancer_de_boca_no_Brasil_Epidemiological_study_of_oral_cancer_in_Brazil). Acesso em 29 ago. 2020.

TOMMASI, Maria Helena. **Diagnóstico em patologia bucal**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. ISBN 978-85-352-7475-2.

VAN DER WAAL, Isaac. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. **Oral Oncology**. v.45. n. 45. p. 317-23. 2009.



VILARIM, Rita de Cássia Bonatto. **Dor como queixa inicial do câncer de boca e orofaringe**: caracterização de amostra. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019

WARNAKULASURIYA, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology**, v.125, p. 582–590. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673799>. Acesso em 27 ago. 2020.



## CÂNCER NA CAVIDADE ORAL ASSOCIADO AO HPV E HIV

OTÁVIO SOARES PINHO NETO  
ANA ALAYDE WERBA SALDANHA  
CLEDY ELIANA SANTOS

Considerando que o HPV, embora comum na população em geral, principalmente de forma assintomática, em indivíduos imunocomprometidos por idade, doença ou infecção pelo HIV, há um risco aumentado, incluindo o câncer da cavidade oral. Sabendo disso, foi realizada uma revisão da literatura (que não se pretende exaustiva) utilizando os portais de dados científicos Virtual Health Library, Medline, Pubmed, Bireme e SciELO-Scientific Eletronic Library Online, com idioma restrito ao inglês.

A pesquisa incluiu estudos publicados que tratavam de métodos de detecção de cânceres orais relacionados ao HPV e HIV. Em uma primeira busca, de forma livre, utilizando os descritores *oral and cavidad and cancer and HPV*, emergiram 654 artigos abordando aspectos diversos. Optou-se por efetuar uma busca restrita ao tema foco de interesse, incluindo o descritor *HIV* e delimitando aos últimos 10 anos. Desta forma, a busca ficou restrita à *oral and cavidad and cancer and HPV and HIV*, em artigos publicados no período de 2010 a 2020. Foram excluídos artigos em que não foi possível recuperar o texto integral, artigos oriundos de uma mesma institui-



ção, no mesmo tempo e realizados pelo mesmo grupo de autores, artigos baseados em população pediátrica, animais ou linhagens celulares; relatos de casos; presença de HPV em outras localizações que não a boca e/ou orofaringe; artigos que não tiveram HPV como objeto de estudo. Permaneceram, assim, 56 artigos cujos conteúdos serão sumariamente apresentados no texto a seguir.

A neoplasia maligna, originada na cavidade oral ou no lábio, é o sexto câncer mais comum em todo o mundo e o terceiro em países em desenvolvimento, com uma taxa de mortalidade padronizada por idade de 6,8 (por 100.000 pessoas por ano) em homens negros, em comparação com os brancos ou hispânicos (ADEOLA; AFROGHEH & HILLE, 2018). O câncer na cavidade oral está historicamente ligado a fatores de risco comportamentais conhecidos, como o tabagismo e o consumo de álcool. Outros fatores de risco incluem idade acima de 40 anos, sexo masculino, hábitos alimentares, deficiências nutricionais, infecções sexualmente transmissíveis, e possivelmente predisposição genética (KATSANOS; RODA; BRYGO; DELAPORTE; COLOMBEL, 2015). Além desses, estudos recentes revelaram infecções pelo vírus do papiloma humano (HPV) como um fator de risco adicional.

São descritos aproximadamente 130 genótipos de HPV, dos quais 12 tipos são considerados carcinogênicos: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59. Os tipos 16 e 18 são responsáveis juntos por cerca de 70% de todos os casos biopsiados de pacientes com câncer, 50% das lesões pré-cancerosas consideradas de alto risco e 25% das lesões de baixo risco (ZARDO, FARAH, MENDES, FRANCO; MOLINA, MELO & KUSMA, 2014). O HPV é classificado como de alto risco (ou oncogênico), quando apresenta associação com malignidades, ou de baixo risco (ou não oncogênico), quando relacionado a doenças benignas. Ainda que a relação entre infecções pelo HPV e câncer anogenital já esteja bem estabelecida, segundo Matos, Miranda e Cernea (2015), somente na última década, foram estabelecidas as relações entre HPV e carcinoma na cavidade oral, com a especificidade de acometer, na população brasileira, especialmente pacientes mais jovens não portadores dos fatores de risco clássicos (tabaco e abuso de álcool).

Não obstante, os autores ressaltam que, embora a infecção pelo HPV seja discutida como um fator de risco independente nessa região, seu papel diferenciado na carcinogênese de tumores



localizados na cavidade oral permanece incerto. Em revisão sistemática realizada por Matos, Miranda e Cernea (2015) a população brasileira saudável exibiu percentual baixo de infecção pelo HPV (6,2%). No entanto, grupos com lesões orais benignas (44,6%), com lesões pré-malignas (44,4%), com câncer na cavidade oral ou orofaríngeo (27,4%), grupos de risco (pacientes com lesões genitais pelo HPV ou parceiros infectados)(38,5%) e pacientes imunodeficientes (11,9%), apresentaram alto risco para infecção pelo HPV. Os autores sugerem que a prevalência de HPV pode variar, dependendo de características de populações distintas e do intervalo de tempo estudado.

Em meta-análise com amostra de 4.500 indivíduos, Kreimer *et al.* (2010) encontraram uma prevalência de infecção subclínica pelo HPV em 4,5% , sendo este resultado sobreposto por Syrjanen *et al.* (2011) que, em uma revisão sistemática da frequência do HPV em câncer na cavidade oral e distúrbios orais potencialmente malignos em relação a controles saudáveis, encontraram uma taxa de infecção de 12%. Ambos os grupos de pesquisadores ressaltaram a discrepância entre os vários estudos analisados como resultado da falta de homogeneidade e padronização dos parâmetros utilizados, incluindo a variabilidade das técnicas de diagnóstico utilizadas e as diferentes sensibilidades dos procedimentos biomoleculares.

Estudos epidemiológicos e registros de câncer têm mostrado um risco consistentemente aumentado de malignidades bucais em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (KATSANOS; RODA; BRYGO; DELAPORTE; COLOMBEL, 2015). Em estudo desenvolvido na Tailândia (VACHAROTAYANGUL P; RUNGSIYANONT S; LAM-UBOL A; PANKAM T; RODBAMRUNG P; NAORUNGROJ S; PHANUPHAK, 2015) para investigar a prevalência da infecção oral pelo HPV entre homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres heterossexuais, consistindo em 187 soropositivos para o HIV (51,9% mulheres e 48,1% HSH) e 57 soronegativos (21,0% mulheres e 79% HSH). A prevalência de infecção oral por HPV foi de 17,2% em indivíduos HIV positivos, enquanto apenas 5,3% dos casos negativos para HIV tiveram HPV. Entre os indivíduos HIV positivos, os HSH tiveram maior chance de ter infecção por HPV do que as mulheres.



No campo das neoplasias de cabeça e pescoço, a prevalência de infecções por HPV no câncer de orofaringe varia em diferentes estudos, podendo alcançar até 84% (OTTRIA; CANDOTTO; CURA; BAGGI; ARCURI; NARDONE; GAUDIO; GATTO; SPADARI; CARINCI, 2018). No México, Ablanedo-Terrazas, Romero-Mora, Gómez-Palacio, Alvarado, Ruiz-Cruz, Hernández-Juan e Reyes-Terán (2018) mostraram um aumento da prevalência de HPV oral na população infectada pelo HIV (13,7%), em comparação com adultos não infectados pelo HIV (4,5%), bem como a incidência de cânceres associados ao HPV em indivíduos infectados pelo HIV também é 9 vezes maior, sendo, especificamente, o risco de câncer de orofaringe é 2 a 6 vezes maior que na população em geral, cujos fatores de risco incluem deficiência imunológica associada ao HIV e maior incidência e persistência de infecções por HPV decorrente do tempo de diagnóstico e amigdalectomia.

Estudo realizado no centro-oeste do Brasil (PETITO; CARNEIRO; SANTOS; SILVA; ALENCA; GONTIJO, 2017) encontrou prevalência de HPV DNA de 25,6% em carcinomas de cavidade oral e orofaringe, especialmente em homens (78%), com média de 58 anos e alta frequência de fumantes e consumidores de bebidas alcoólicas, o que sublinha a associação do HPV de alto risco na carcinogênese da cavidade oral e orofaringe. Ainda que com maior prevalência em homens, um estudo brasileiro (OLIVEIRA; SANTOS, LARISSA SILVA, SILVA; AUGUSTO; NEVES, 2017), para investigar infecções orais e cervicais concomitantes em 76 mulheres assintomáticas que frequentam um programa de saúde, apesar de não revelarem fatores de risco para a infecção pelo HPV, encontrou prevalência de 9,2 e 5.3% na mucosa cervical e oral, respectivamente.

Em resultados de um estudo realizado por Vergori; Garbuglia; Piselli; Del Nono; Sias; Lapa; Baiocchini; Cimaglia; Gentio; Antiori; Capobianchi & Ammassari (2018) em homens soropositivos para o HIV italianos (predominantemente HSH), o DNA oral do HPV foi detectado em aproximadamente um quinto dos indivíduos testados, mas a prevalência foi significativamente menor do que a observada no local anal. A baixa contagem de células CD4 e o número crescente de parceiros sexuais recentes aumentaram significativamente as chances de HPV oral positivo e a ausência de coocorrência nos dois locais anatômicos pode sugerir diferentes rotas ou tempos de infecção. Não obstante, os autores ressaltam que a carcinogêne-



se oral é um processo multifatorial que envolve fatores socioeconômicos, ambientais e microbianos, levando a alterações em várias etapas. Consoante, Rebolledo, Arango Fernández; Rebolledo Cobos & Alonso Brujes (2016) afirmam que pacientes com HPV positivo e câncer na cavidade oral são menos propensos a usar tabaco e álcool em comparação com pacientes com HPV negativo que têm os mesmos tumores.

Em relação à coocorrência dos locais anatômicos, pode-se observar uma relação cruzada a partir da investigação conduzida por Vogt; Gravitt; Martinson ; Hoffmann & D'Souza (2013), em contextos de soroprevalência do HIV elevado ao testar trinta e quatro casais heterossexuais adultos atendidos em um centro de testagem para HIV em Soweto, na África do Sul. A prevalência de HPV oral foi semelhante em mulheres e homens (12 vs. 18%) e não foi significativamente maior nos indivíduos infectados pelo HIV vs. não infectados pelo HIV (23 vs. 13%). Apenas um dos nove casais com HPV oral apresentou infecção oral-oral concordante. No entanto, 67% (4/6) dos homens e 25% (1/4) das mulheres com infecção oral por HPV tiveram parceiros com infecção genital concordante por HPV, apontando para a possível transmissão da infecção vaginal por HPV para a cavidade oral dos parceiros sexuais que praticam sexo oral.

Nos Estados Unidos, o HPV causa a maioria dos cânceres orofaríngeos, razão pela qual em 2010-2011 foi iniciado um estudo de coorte longitudinal baseado em 761 pacientes infectados pelo HIV e 469 participantes não infectados pelo HIV (BEACHLER; SUGAR; MARGOLICK; WEBER; STRICKLER; WILEY; CRANSTON; BURK; MIN-KOFF; REDDY; XIAO; GUO; GILLISON; D'SOUZA, 2015). Até 2013, a incidência acumulada de 2 anos de qualquer tipo de infecção oral pelo HPV foi de 34% em pessoas infectadas pelo HIV e 19% em pessoas não infectadas pelo HIV. No entanto, muitas dessas infecções foram eliminadas. Sete por cento das infecções por incidentes e 35% das infecções prevalentes persistiram por pelo menos 2 anos. A infecção pelo HIV, redução da contagem atual de células CD4 e aumento do número de parceiros de sexo oral aumentou o risco de infecção por HPV oral incidente, enquanto sexo masculino, idade mais avançada e tabagismo atual aumentaram o risco de persistência oral do HPV.



Interessante observar que, conforme afirmado por Cameron; Mercante; O'Brien; Gaffga; Leigh; Fidel; Hagensee (2005), a prevalência de condilomas orais associados ao HPV aumentou em indivíduos infectados pelo HIV desde a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART). Resultados de um estudo com 98 indivíduos com HIV positivo, levaram os autores a concluir que o tratamento do HIV, em vez da imunossupressão, parece desempenhar papel nas infecções orais por HPV em indivíduos soropositivos para o HIV.

Seguindo esta mesma linha de pensamento, Anaya-Saavedra, Flores-Moreno, García-Carrancá, Irigoyen-Camacho, Guido-Jiménez & Ramírez-Amador (2013), também observaram, a partir da introdução da HAART, um aumento na frequência de lesões orais associadas ao HPV. Em um estudo transversal desenvolvido em um centro de referência em HIV / AIDS na Cidade do México, os pacientes infectados pelo HIV foram acompanhados de 2004 a 2011. Entre 787 pacientes com HIV, 55 (6,9%) apresentaram HPV oral, associados independente à idade avançada e ao uso prolongado de HAART. No entanto, todas as lesões eram de natureza benigna e a maioria das sequências de HPV correspondia a tipos de baixo risco.

Com o objetivo de examinar se características demográficas, histórico médico, comportamentos sexuais, uso de substâncias, contagem de células T CD4 +, carga viral de HIV e vacinação contra HPV estavam associadas à infecção e carga viral de HPV, Kahn, Rudy, Xu, Kapogiannis, Secord & Gillison realizaram estudo com 272 jovens de 12 a 24 anos infectados pelo HIV em que 19,5% eram positivos para HPV oral. O uso recente de maconha e menor contagem de células T CD4 + (<350 mm) foram associado à infecção por HPV. Sexo masculino e menor idade no diagnóstico de HIV com Sarcoma de Kaposi. Os autores concluíram que o uso de substâncias e a imunossupressão estão associados a vírus orais de tumor de DNA em jovens infectados pelo HIV.

Devido ao aumento de casos de infecção por HPV e sua correlação tanto com lesões benignas quanto com câncer oral, enfatiza-se, neste caso, a importância do diagnóstico precoce das lesões. Segundo Andrade, Pratavieira, Paes, Ribeiro, Bagnato e Varotti (2019), medidas como aconselhamento de relação sexual com proteção e vacinação contra HPV são efetivas e preventivas, além



de consultas regulares para rastreamento. Além disso, deve-se enfatizar que o padrão-ouro para diagnóstico final são os exames clínico e histopatológico. Porém, devido à dificuldade em identificar e diagnosticar a diferença entre lesões orais, especialmente em estágios precoces, que podem apresentar similaridade clínica, os autores supracitados ressaltam o uso de fluorescência óptica de campo amplo, já aprovado pela agência reguladora em saúde canadense e pelo FDA, em especial para identificação de lesões orais que podem ser imperceptíveis no exame clínico.

Atualmente, no Brasil foram aprovadas duas vacinas profiláticas contra o HPV, sendo elas a bivalente da GlaxoSmithKline (2009) e a quadrivalente da Merck Sharp e Dohme (2006). Essas vacinas contêm a proteína L1 do capsídeo viral e são produzidas por tecnologia recombinante com o objetivo de obter partículas análogas virais dos dois tipos mais comuns presentes nas neoplasias, o HPV16 e o HPV18, responsáveis por 70% dos casos desse tipo de neoplasia (ZARDO, FARAH, MENDES, FRANCO; MOLINA, MELO & KUSMA, 2014). Embora os ensaios clínicos tenham demonstrado alta eficácia na prevenção de doenças malignas em mulheres não infectadas, o impacto dessas vacinas em infecções não genitais ainda não foi determinado. No entanto, Herrero *et al.* afirmaram que a vacina bivalente é eficaz na prevenção do câncer de orofaringe.

Estudos mostram que a aceitabilidade da vacina contra o HPV em homens e mulheres em países de alta renda é alta, variando de 66 a 86%, enquanto em países de baixa e média renda diversos grupos, incluindo pais de adolescentes e HSH, mostraram aceitabilidade moderada a alta da vacina contra o HPV (PORTILLO-ROMERO *et al.*, 2018). Segundo os autores, pessoas infectadas pelo HIV são desproporcionalmente afetados pela infecção pelo HPV e doenças associadas, o que levou o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) propor a introdução da vacina contra o HPV para pessoas vivendo com HIV, independentemente de a contagem de linfócitos CD4. No entanto, os autores ressaltam que, para tomar essa decisão de política pública, é essencial considerar a aceitabilidade da vacina entre os usuários de saúde, aspectos logísticos da implementação da vacina, bem como a necessidade de fornecer informações atuais e precisas aos profissionais de saúde sobre a segurança e eficácia da vacinação contra o HPV entre adultos em geral e especificamente aqueles que vivem com HIV.



No Brasil, segundo fonte do Ministério da Saúde (2020), a vacina HPV quadrivalente é ofertada gratuitamente para meninas entre 9 e 14 anos e para mulheres entre 9 e 26 anos de idade vivendo com HIV/AIDS. Em 2017 a vacina passou a ser ofertada para os meninos nas faixas etárias entre 11 e 14 anos de idade. Sendo que até 2020, está prevista a ampliação da faixa etária masculina a partir de 9 anos de idade até os 14 anos. Os meninos e homens de 9 a 26 anos de idade vivendo com HIV/AIDS, também passaram a ser vacinados em 2017. Também está disponível para os transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea e pacientes oncológicos na faixa etária de 9 a 26 anos de idade. A vacina é ofertada nas unidades básicas de saúde e em escolas públicas e privadas, de forma articulada com as unidades de saúde de cada região.

Enfim, ao recuperar parte da literatura existente, fica evidente que: os pacientes com HIV apresentam alto risco de desenvolver câncer na cavidade oral, suscetibilidade amplificada pelo aumento da prevalência do HPV. Sendo assim, a triagem oral deve ser realizada para todos os pacientes, especialmente aqueles que estão prestes a iniciar um imunossupressor ou droga biológica. As vacinas contra o HPV provavelmente terão um impacto significativo na prevenção, constituindo em solução eficiente para o controle de carcinomas associados a HPV.



## REFERÊNCIAS

ABLANEDO-TERRAZAS, Y; ROMERO-MORA, K; GÓMEZ-PALACIO M; ALVARADO-DE LA BARRERA C; RUIZ-CRUZ M.; HERNÁNDEZ-JUAN R; REYES-TERÁN, G; *et al.* Prevalence and risk factors for oral human papillomavirus infection in Mexican HIV-infected men. *Salud Pública de México*, [S.l.], v. 60, n. 6, nov-dic, p. 653-657, dic. 2018. ISSN 1606-7916. disponível em: <<http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/9834>>.

ADEOLA, HA; AFROGHEH, AH; HILLE, JJ. O ônus do câncer de cabeça e pescoço na África: o status quo e as perspectivas de pesquisa. *S. Afr. dent. j.*, Johannesburg, v. 73, n. 8, p. 477-488, setembro de 2018. Disponível em <[http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S001185162018000800003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S001185162018000800003&lng=en&nrm=iso)>.



ANAYA-SAAVEDRA G; FLORES-MORENO B; GARCÍA-CARRANCÁ A; IRIGOYEN-CAMACHO E; GUIDO-JIMÉNEZ M; RAMÍREZ-AMADOR V. Lesões orais por HPV em pacientes infectados pelo HIV: o impacto da HAART a longo prazo. *J Oral Pathol Med*; 42 (6): 443-9, 2013 jul.

ANDRADE, AS; PRATAVIEIRA, S; PAES JF; RIBEIRO, MA; BAGNATO, VS; VAROTTI, FP. Papiloma escamoso oral: uma visão sob aspectos clínicos, de fluorescência e histopatológicos. **Einstein** (São Paulo), 17(2), May 09, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019rc4624](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019rc4624)

BEACHLER DC; SUGAR EA; MARGOLICK JB; WEBER KM; STRICKLER HD; DJ WILEY; CRANSTON RD; BURK RD; MINKOFF H; REDDY S; XIAO W; GUO Y; GILLISON ML; D'SOUZA G. Fatores de risco para aquisição e eliminação de infecção oral por papilomavírus humano em adultos infectados e não infectados por HIV. *Am J Epidemiol*; 181 (1): 40-53, 2015 01 de janeiro.

CAMERON JE; MERCANTE D; O'BRIEN M; GAFFGA AM; LEIGH JE; FIDEL PL; HAGENSEE ME O impacto da terapia anti-retroviral altamente ativa e da imunodeficiência na infecção por papilomavírus humano da cavidade oral de adultos soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana. *Sex Transm Dis*; 32 (11): 703-9, 2005 nov.

CANDOTTO V, LAURITANO D, NARDONE M, BAGGI L, ARCURI C, GATTO R, *et al.* HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *Oral Implantol (Rome)*. 2017;10(3):209-20.

HERRERO R, QWINT W, HILDESHEIM A, *et al.* Prevalência reduzida de papilomavírus humano oral (HPV) 4 anos após a vacinação bivalente contra o HPV em um ensaio clínico randomizado na Costa Rica. *MAIS UM*. 2013; 8: e68329.

KAHN JA; RUDY BJ; XU J; KAPOGIANNIS B; SECORD E; GILLISON M. Prevalence and risk factors for oral DNA tumor viruses in HIV-infected youth. *J Med Virol*;88(11):1944-52, 2016 Nov.

KATSANOS KH; RODA G; BRYGO A; DELAPORTE E; COLOMBEL JF. Câncer bucal e lesões pré-cancerosas orais em doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sistemática. *J Crohns Colitis*; 9 (11): 1043-52, 2015 nov.

KREIMER AR, BHATIA RK, MESSEGUER AL, *et al.* Papilomavírus humano oral em indivíduos saudáveis: uma revisão sistemática da literatura. *Sex Transm Dis*. 2010; 37 : 386–391. [ PubMed ]

MATOS, LL; MIRANDA, GA; CERNEA, CR. Prevalência de infecção oral e orofaríngea pelo HPV em estudos na população brasileira: revisão sistemática. **Braz. j. otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 81, n. 5, p. 554-567, Oct. 2015. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S180886942015000500554&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180886942015000500554&lng=en&nrm=iso)>.



OLIVEIRA, LH; SANTOS, LS; SILVA, CO; AUGUSTO, EF; NEVES, FPG. Infecções por papilomavírus na mucosa oral e genital de mulheres assintomáticas. *Revista Brasileira de Doenças Infecciosas*, 21 (1), 88-91; (017. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.08.015>)

OTTRIA L; CANDOTTO V; CURA F; BAGGI L; ARCURI C; NARDONE M; GAUDIO RM; GATTO R; SPADARI F; CARINCI E HPV atuando em caderina-E, p53 e p16: revisão de literatura. *J Biol Regul Homeost Agents*; 32 (2 Suppl. 1): 73-79, 2018 jan-fev.

PETITO G, CARNEIRO MA, SANTOS SH, SILVA AM, ALENCAR RC, GONTIJO AP. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83:38-44.

PORTILLO-ROMERO, ALEJANDRA JALIL *et al.* HPV vaccine acceptance is high among adults in Mexico, particularly in people living with HIV. *Salud Pública de México* [online]. v. 60, n. 6 [Accessed 13 July 2020], pp. 658-665. Disponível em: <<https://doi.org/10.21149/10182>>. ISSN 0036-3634. <https://doi.org/10.21149/10182>.

REBOLLEDO COBOS, M., ARANGO FERNÁNDEZ, H., REBOLLEDO COBOS, R., & ALONSO BRUJES, I. Rol del virus del papiloma humano en el desarrollo de carcinoma oral: una revisión. *Avances en Odontoestomatología*, 32(3), 135-144; 2016. Disponível em: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S021312852016000300002&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021312852016000300002&lng=es&tlng=es).

SYRJANEN S, LODI G, VON BULTZINGSLOWEN I, *et al.* Vírus do papiloma humano em carcinoma oral e distúrbios orais potencialmente malignos: uma revisão sistemática. *Oral Dis*. 2011; 17 (Suppl 1): 58-72. [ PubMed ]

VACHAROTAYANGUL P; RUNGSIYANONT S; LAM-UBOL A; PANKAM T; ROD-BAMRUNG P; NAORUNGROJ S; PHANUPHAK N. Maior prevalência de infecção oral por papilomavírus humano em homens e mulheres tailandeses HIV positivos do que HIV negativos. *Cancer Epidemiol*; 39 (6): 917-22, 2015 dez.

VERGORI A; GARBUGLIA AR; PISELLI P; DEL NONNO F; SIAS C; LUPI F; LAPA D; BAIOCCHINI A; CIMAGLIA C; GENTIO M; ANTINORI A; CAPOBIANCHI M; AMMASSARI A. Detecção oral de DNA do papilomavírus humano em homens HIV positivos: prevalência, preditores e coocorrência no local anal. *BMC Infect Dis*; 18 (1): 25, 2018 01 08.

VOGT SL; GRAVITT PE; MARTINSON NA; HOFFMANN J; D'SOUZA G. Infecção oral-genital concordante por HPV em casais na África do Sul: evidências de transmissão. *Front Oncol*; 3: 303, 2013.

ZARDO, GP; FARAH, FP; MENDES, FG; FRANCO, CA; MOLINA, GVM, MELO, GN DE, & KUSMA, SZ. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(9), 2014, 3799-3808. <https://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014199.01532013>



## DIAGNÓSTICO TARDIO DO CÂNCER DE BOCA: UM DESAFIO AINDA NÃO SUPERADO

DEJANILDO JORGE VELOSO  
PAULA ÂNGELA S. M. A. CUNHA

### INTRODUÇÃO

Indubitavelmente, a forma mais efetiva de combate ao câncer de boca passa pelo diagnóstico precoce, seguido de pronto atendimento por adequado tratamento. Todavia, o prognóstico para muitos pacientes é ainda sombrio, em decorrência do diagnóstico tardio e com casos avançados. Mesmo nos casos curáveis, podem ocorrer vários graus de disfunções e de deformidades.

É preocupante que a incidência do câncer de boca esteja com tendência de crescimento em muitos países e tenha recentemente sido apontado como o sétimo mais comum tipo da doença e o nono em maior mortalidade no mundo de acordo com o World Cancer Report 2014 (KESER, PEKINER, 2018). O tema do retardo no diagnóstico é investigado há décadas e várias ações têm sido implementadas no sentido de melhorar os índices relativos a este evento tardio, mas o número elevado de casos avançados quando do diagnóstico é ainda um desafio que precisa ser superado. Trata-se de um fenômeno mundial, com mecanismos que envolvem a percepção incorreta por parte do paciente quanto à potencial



próximo  
capítulo

capítulo  
anterior

gravidade das alterações possivelmente instaladas na sua cavidade bucal. Condições sociodemográficas, acesso aos serviços de saúde, encaminhamento ao especialista, realização de exames complementares, adesão e efetiva implementação dos tratamentos propostos estão entre os fatores apontados como contribuintes para a demora para o início do tratamento. Em consequência disso, temos índices elevados também de mortalidade, bem como um grande número de sobreviventes portadores de sequelas graves com impacto na qualidade de vida.

Lida-se, então, com um problema complexo para o qual precisamos de solução que depende da atuação em várias áreas, das ações preventivas ao diagnóstico e ao tratamento. Por isso, a educação em saúde deve ser um pilar fundamental enquanto mecanismo transformador ao estabelecer abordagens mais efetivas em uma mudança de paradigma que se faz necessária.

Neste contexto, pergunta-se: quem são os agentes transformadores? De pronto, remete-se às instituições de ensino formadoras dos profissionais de saúde e de áreas afins, inseridas no contexto de promoção à saúde em sua definição mais ampla. A odontologia, por ter sua área de atuação com óbvia implicação no diagnóstico das lesões bucais, assume importância ímpar na melhora quanto à identificação do câncer bucal em fase inicial. Disto decorre a necessidade de uma formação de boa qualidade no campo do diagnóstico das lesões bucais e ao mesmo tempo voltada para à prevenção, assim como para abordagens reparadoras. Este aspecto nos remete diretamente ao fato de que é extremamente importante que os alunos de odontologia, além de dominarem os conteúdos quanto às lesões malignas da cavidade bucal e anexos, tenham a oportunidade de participar de serviços de triagem e de diagnóstico para casos suspeitos (HASSONA *et al*, 2018).

Especificamente no Brasil, devemos buscar o comprometimento das instituições de ensino com o estágio acadêmico em centros especializados e de referência para o tratamento do câncer bucal ou de cabeça e de pescoço, assegurando a exposição dos alunos aos mais diversos aspectos clínicos das lesões suspeitas e comprovadamente malignas. Uma vez exercendo a profissão, os dentistas passam a fazer parte do grupo que é diretamente responsável pela educação da população. Estes estão em contato direto com os pacientes e têm uma oportunidade única para atuar, difundindo os



conhecimentos relativos à prevenção e também estimulando os indivíduos para que procurem desenvolver o hábito do exame bucal regular e assim potencializar o diagnóstico precoce.

## PANORAMA DO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER

Estatísticas com previsões mundiais apontaram índices elevados de diagnóstico do câncer em geral. Para o ano de 2018, por exemplo, com uma previsão de 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes resultantes da doença. Especificamente para o câncer bucal e de orofaringe, a American Cancer Society apresentou uma estimativa de 53.260 novos casos com 10.750 mortes (BRAY *et al*, 2018).

Os dados, no Brasil, para o ano de 2020, apontaram para o câncer da cavidade oral, ocupando o quinto lugar entre os diversos sítios de localização primária entre os homens. O número entre as mulheres se mostra menos expressivo com a inclusão da cavidade bucal em números agrupados a outras patologias. Estas previsões podem ter sido afetadas quanto aos registros, devido às mudanças ocorridas em decorrência da pandemia de coronavírus pelo

SARS-CoV-2 no ano de 2020. Entretanto, o fato a ser destacado é que o câncer continua a ser um problema de saúde pública complexo e com um elevado custo para a sociedade em perda de vidas, bem como com elevado custo para o tratamento com alta complexidade e com o envolvimento multiprofissional.

Vejam nas tabelas 1 e 2, a seguir, a estimativa de novos casos por localização primária, conforme o Instituto Nacional do Câncer (INCA – Brasil) para o ano de 2020 para homens e mulheres.

**TABELA 1** – Incidência estimada conforme a localização primária do tumor em homens

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	CASOS NOVOS	%
Próstata	65.840	29,2
Cólon e reto	20.540	9,1



LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	CASOS NOVOS	%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9
Estômago	13.360	5,9
Cavidade oral	11.200	5,0
Esôfago	8.690	3,9
Bexiga	7.590	3,4
Laringe	6.470	2,9
Leucemias	5.920	2,6
Sistema nervoso central	5.870	2,6
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	225.980	<b>100,0</b>
Todas as neoplasias	309.750	

FONTE: INCA, Brasil, 2020.

TABELA 2 – Incidência estimada conforme a localização primária do tumor em mulheres

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	CASOS NOVOS	%
Mama feminina	66.280	29,7
Cólon e reto	20.470	9,2
Colo do útero	16.710	7,5
Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6
Glândula tireóide	11.950	5,4
Estômago	7.870	3,5
Ovário	6.650	3,0
Corpo do útero	6.540	2,9



LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	CASOS NOVOS	%
Linfoma não-Hodgkin	5.450	2,4
Sistema nervoso central	5.230	2,3
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	223.110	<b>100,0</b>
Todas as neoplasias	316.280	

FONTE: INCA, Brasil, 2020.

Ainda de acordo com o INCA, nos anos de 2020 a 2022 serão diagnosticados, por ano,

15.190 novos casos de câncer de boca e de orofaringe no Brasil. Estes números mostram uma estimativa de risco de 10,69 casos a cada 100.000 homens e de 3,71 para cada 100.000 mulheres. Infelizmente, um percentual elevado do número de casos da doença em estado avançado é registrado quando do diagnóstico. O conhecimento, há décadas estabelecido, dos fatores de risco, do comportamento biológico do tumor e das áreas de maior incidência não se reflete em modelos preventivos eficazes. Um conjunto de eventos que se estende do momento do estabelecimento dos sinais e dos sintomas iniciais ao tratamento colaboram para um retardo do diagnóstico. Com algumas variações regionais, pode-se encontrar relatos no Brasil em que a maior parte dos pacientes com câncer bucal (78,4%) apresentou tumores classificados em maiores que T2N0M0 (estágio III e IV), caracterizando doença avançada ao diagnóstico. Apenas 21,6% dos pacientes apresentaram tumores classificados em T1N0M0 e T2N0M0, caracterizando doença em fase inicial. Verifica-se, assim, o predomínio de pacientes com doença avançada (SANTOS *et al*, 2010).

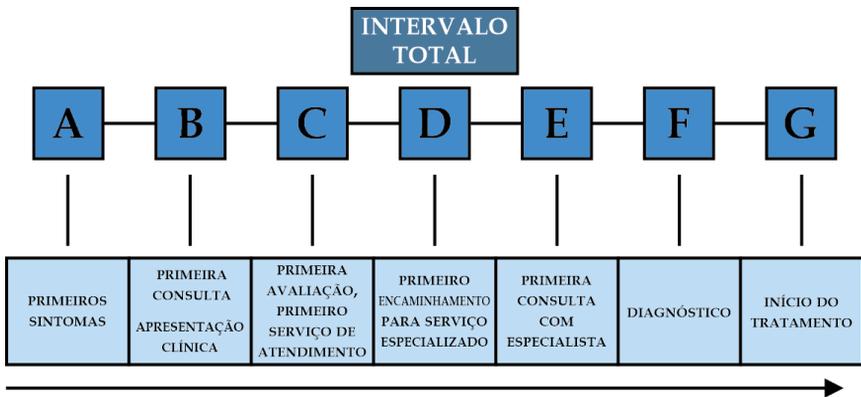
Neste sentido, a Declaração de Aarhus, aprimorando o desenho e a publicação de estudos sobre diagnóstico precoce do câncer, buscou difundir um guia para descrições mais precisas para serem aplicadas nos diversos estudos que abordam a jornada do paciente e os intervalos entre o início dos sintomas e o tratamento. O detalhamento da proposta traz um *checklist* com definições e com pontos de intervalos para diferentes estudos



que usem estimativas para datas de surgimento de sintomas ou de comparecimento ao serviço de saúde, por exemplo (WELLER *et al*, 2012). Todavia, algum tempo ainda será necessário para que os diversos pesquisadores sobre o tema produzam material suficiente para análises com base nestes padrões.

As informações que atualmente podem ser acessadas nos diversos estudos sobre o retardo no diagnóstico do câncer de boca são fontes que, apesar das diferenças metodológicas, permitem conhecer vários aspectos fundamentais no entendimento deste fenômeno. O ponto chave está no intervalo de tempo entre o surgimento dos primeiros sinais e sintomas e a procura pelo diagnóstico e pelo tratamento. O termo “retardo no diagnóstico” engloba diversos aspectos, que, em linhas gerais, são atribuídos ao paciente, ao profissional de saúde e ao sistema de saúde como um todo (ALLISON *et al*, 1998).

**ILUSTRAÇÃO 1** – Visão geral dos eventos e intervalos desde os primeiros sintomas até o início do tratamento em casos de câncer



A---B: INTERVALO DO PACIENTE

B---C: INTERVALO DO PROFISSIONAL

B---D: INTERVALO DO NÍVEL PRIMÁRIO C---G: INTERVALO DO SISTEMA

F---G: INTERVALO PARA INÍCIO DO TRATAMENTO

**FONTE:** Adaptado de OLESEN *et al*, 2009.

Uma forma de percebermos o contexto no qual ocorre o retardo no diagnóstico é a abordagem na qual se estuda o tema como eventos ocorrendo em uma linha do tempo. Em relação



ao paciente, são vários os motivos indicados como responsáveis pela demora na busca do tratamento. Muitos apontam a equivocada percepção de que os sinais e os sintomas não estariam relacionados a uma doença grave, e assim estes pacientes passam a aguardar uma resolução espontânea ou mesmo com o uso de automedicação. Associada ou não a esta forma de perceber a alteração, alguns relatam o temor de procurar um profissional e ter um diagnóstico de doença maligna, e por isso se tornam passivos diante da situação. Os relatos incluem também o desconhecimento sobre qual o profissional ou qual serviço de saúde que deveria ser procurado. A própria dificuldade de acesso ao sistema de saúde é apontada como um desestímulo na busca de diagnóstico e de tratamento.

Aos vários motivos para retardar o diagnóstico ainda se somam: experiências prévias negativas e até traumáticas com profissionais de saúde; desconhecimento da lesão até o surgimento de dor ou de comprometimento da função de mastigação, de deglutição ou de fonação (MELO *et al*, 2008; SCOTT *et al*, 2009). Disto decorre que não mais que 13% dos pacientes imaginam-se portadores de uma doença que possa trazer sérias consequências. Metade dos que têm uma alteração na cavidade bucal acreditam que em breve estarão curados, recorrendo aos enxaguantes bucais ou a remédios naturais. Há relatos de automedicação por até seis meses para lesões de lábio inferior, por exemplo (VALENTE, 2014). Estes contrastam com aqueles pacientes que percebem alguma potencialidade para complicações e resolvem procurar um serviço de saúde (GUNERI; EPSTEIN, 2014).

Cabe observar que este comportamento não corrobora com a ideia de um indivíduo completamente passivo frente a uma alteração surgida na cavidade bucal, uma vez que estes pacientes, ainda que de maneira equivocada, tentam solucionar o seu problema com o uso de automedicação. Os esforços, do ponto de vista da prevenção, devem levar esta percepção em consideração e tanto quanto possível deve-se educar a população para procurar serviços de saúde o mais breve possível, depois de identificar uma alteração na cavidade bucal.

Infelizmente, o comportamento mais adequado por parte do paciente também é influenciado pela condição e pelo contexto socioeconômico da população na qual ele está inserido e que



diretamente afeta o retardo do diagnóstico, em que se destacam dois aspectos: a dificuldade de acesso pela própria precariedade dos serviços de saúde disponíveis e a impossibilidade de dispor de período de interrupção do trabalho para procurar assistência. Observe-se, ainda, que a população idosa apresenta uma tendência para a menor utilização de serviços odontológicos, aumentando a dificuldade para a descoberta de possível lesão maligna da cavidade bucal (SANTOS *et al*, 2010; SCOTT *et al*, 2009; GRANT *et al*, 2010; ROGERS *et al*, 2011; BALDANI BALDANI *et al*, 2010).

Uma visão mais próxima da realidade vivenciada pelos pacientes ficou patente quando em uma abordagem qualitativa com descrições quanto aos motivos para retardar a consulta que levou ao diagnóstico foi realizada. Extrai-se, das respostas, cinco categorias de pensamentos homogêneos e de falas desses pacientes: 1 – sabia da lesão, mas só procurou quando incomodou; 2 – sabia da lesão, procurou um serviço de saúde e foi diagnosticada e tratada inadequadamente; 3 – não sabia da existência da lesão, procurou o serviço de saúde, quando incomodou; 4 – medo e negação da doença, temor do enfrentamento da doença; 5 – indisponibilidade de tempo por trabalho e dificuldade de acesso (CUNHA, 2006).

A relação entre fatores socioeconômicos e uma maior incidência de câncer bucal é observada ao redor do mundo. As doenças bucais como um todo estão associadas aos chamados determinantes estruturais e, estes, à influência na vida diária. Não somente o câncer, mas a perda dentária, cáries e doença periodontal são influenciados pelas diferentes condições de vida da população (TELLEZ *et al*, 2014; ALLISON *et al*, 1998). No Brasil, aponta-se uma maior incidência entre a população economicamente vulnerável com uma tendência para maior exposição aos fatores de risco (BORGES *et al*, 2009).

Ainda considerando fatores socioeconômicos, uma realidade bem presente é a desigualdade quanto ao acesso aos serviços de saúde. Com variáveis que apresentam dificuldades metodológicas, os estudos sobre a renda e a acessibilidade aos serviços de saúde são de difícil elaboração e interpretação. Todavia, alguns modelos complexos apontam que políticas educacionais, de auxílio à infância, sanitárias, de infraestrutura e de serviços odontológicos ao nível municipal explicaram parte do efeito da desigual-



dade de renda na saúde bucal, notadamente na perda dentária e na presença de cárie (CELESTE; NADANOVSKY, 2010).

Outro aspecto importante a ser observado é que os serviços odontológicos em países com população de baixa renda é ofertado em sua maioria pela iniciativa privada, com baixa participação do setor público, o que desestimula a procura. De forma geral a existência de desigualdades quanto ao uso de serviços odontológicos entre os diversos países e dentro de um mesmo país se relaciona não somente com a renda individual, mas também em como a renda se distribui na sociedade. Assim, o modelo comportamental quanto ao uso destes serviços está relacionado à características individuais e contextuais que encorajam os desestimulam a procura pelos cuidados em saúde (MASOOD *et al*, 2015; BHANDARI *et al*, 2015).

Infelizmente, o profissional de saúde também pode ser incluído como responsável pelo retardo no diagnóstico do câncer da cavidade bucal. Ainda que se adentre uma seara delicada, ocorrem situações nas quais o profissional não identifica os sinais de malignidade das lesões e adota uma abordagem inadequada para o caso. Tumores assintomáticos e localização das lesões estão entre os fatores contribuintes (ANDRES *et al*, 2018). Também deve-se chamar a atenção para a necessidade do exame completo dos tecidos moles da cavidade bucal, evitando-se dar atenção somente aos tecidos dentários, quando o dentista estiver executando atendimento (DHANUTHAI *et al*, 2018), quer seja no serviço especializado ou na atenção básica.

O retardo atribuído ao sistema de saúde apresenta características distintas para os diversos modelos. A indicação do paciente ao centro especializado e à realização dos exames complementares e o retorno ao especialista requer um sistema organizacional que não contribui para o início do tratamento. Novamente, estão envolvidas questões relacionadas à acessibilidade, à capacidade de absorver as demandas, às indicações para especialistas de outras áreas, no caso de pacientes com comorbidades. Este processo como um todo pode demandar um tempo prolongado até o início do tratamento (GOMEZ *et al*, 2010).



## DIAGNÓSTICO DO CÂNCER E A PANDEMIA DE COVID-19

Um importante aspecto a ser considerado é a possível interferência negativa no diagnóstico e no tratamento do câncer que ocorreu no ano de 2020 com a pandemia do SARS-CoV-2. A Organização Mundial da Saúde (OMS), primeiramente, em janeiro de 2020, declarou que o surto de Covid-19 era uma emergência internacional preocupante e, em março de 2020, passou a caracterizar a doença como uma pandemia, indicando prioridades para os países: a proteção dos trabalhadores da saúde, o engajamento das comunidades na proteção dos indivíduos de alto risco, como idosos e portadores de comorbidades e o suporte aos países vulneráveis na contenção da infecção (UZZO *et al*, 2020).

Em todo o mundo, foram necessárias medidas de ajuste no funcionamento dos sistemas de saúde, tanto públicos quanto privados, de forma a adequar estes serviços à nova e crescente demanda imposta pelo alarmante número de pessoas acometidas pela Covid-19. Uma demanda de grandes proporções que abrangeu o atendimento ambulatorial e as internações. Agregada à questão da mudança no funcionamento dos serviços, somou-se a preocupação das pessoas em contrair esta nova doença infectocontagiosa, inclusive ao frequentar os serviços de saúde. Neste sentido, pode-se conjecturar que a procura por consulta e por avaliação médica e odontológica tenha sido postergada por um número ainda não conhecido de indivíduos. Outro fator a considerar foi a desativação de setores de diagnóstico pelo risco de contaminação de pacientes e de profissionais da saúde, associado ao remanejamento de profissionais em meio à nova demanda imposta em outros serviços.

No Reino Unido, as medidas tomadas frente à pandemia de Covid-19 resultaram na suspensão dos programas de triagem e de procedimentos de rotina no diagnóstico do câncer. O distanciamento social foi responsável por uma diminuição de 80% no encaminhamento de pacientes feitos pelos clínicos gerais. Como exemplo, devido à suspensão de serviços de diagnóstico, o número de exames de endoscopia realizadas no mês de abril de 2020 apresentou uma redução de 90% em relação aos três meses anteriores. Diferentes abordagens foram utilizadas pelas unidades de saúde dentro do Reino Unido e internacionalmente. Essas ações influenciaram tanto o diagnóstico como o próprio



tratamento do câncer de forma variada nas diferentes populações, e as avaliações representam um desafio na interpretação dos dados tanto para os novos casos como para os casos que estavam em tratamento (CAMILLE *et al*, 2020).

Os portadores de câncer estão entre aqueles cujas comorbidades podem representar uma desvantagem no caso de infecção pelo novo coronavírus. A presença de maior mortalidade pode ser observada para alguns casos específicos. De março a abril de 2020, um grupo incluindo 164 (75%) pacientes com tumores sólidos e 54 (25%) com tumores de origem hematológica e com idade média de 69 anos (variação de 10 a 92 anos) foi acompanhado em Nova York (USA). Mortalidade de 25% foi encontrada nos pacientes com tumores sólidos, e naqueles com câncer de pulmão foi de 55%. No grupo com câncer de origem hematológica, a taxa de mortalidade para os infectados pela Covid-19 foi de 37%. Em geral, embora a doença ativa por menos de um ano e a doença metastática avançada tenham mostrado uma tendência para maior mortalidade, os dados estatísticos não apresentaram significância para suportar o evento. Da mesma forma, radioterapia ou quimioterapia em andamento não foram associadas a um aumento na mortalidade. Um pequeno grupo tratado com imunoterapia não teve índice de mortalidade associado a esta forma de tratamento. A maior mortalidade nos pacientes com doença hematológica pode estar associada à mielossupressão e, conseqüentemente, à maior imunossupressão (METHA *et al*, 2020).

Diante dos desafios impostos, pesquisadores ao redor do mundo buscaram estabelecer diretrizes para o delicado problema do diagnóstico e do tratamento dos pacientes com câncer durante a pandemia. Surgiu, então, uma proposta buscando minimizar o impacto negativo das mudanças impostas aos serviços de saúde e salvaguardar o diagnóstico do câncer em um tempo adequado. Vejamos a seguir um desses planos (HELSPER *et al*, 2020):

– *Acessar e antecipar o problema trazido ao sistema pela pandemia.*

Neste prisma, deve-se encorajar uma ação cooperativa entre as agências regulatórias de saúde, de forma que sejam estabelecidas previsões regulares dos diversos cenários, tanto atuais, como projeção do acometimento da população, quanto aos casos leves,



moderados e graves de Covid-19. Estes cenários devem prever e a possibilidade de um equilíbrio na manutenção da capacidade do diagnóstico de casos de câncer e de outras doenças também graves.

– *Ampliar a telemedicina na atenção primária, mantendo-se certa cautela.*

Considera-se de grande importância o uso da telemedicina durante a pandemia por Covid-19, contudo, os riscos envolvidos precisam ser levados em consideração. Primeiramente, o diagnóstico do câncer envolve o exame clínico e, por isso, a clara limitação da telemedicina. Em segundo lugar, são bem conhecidas as diferenças em capacidade de acessibilidade aos meios digitais, ao se considerar populações locais, regionais e mesmo globais, e a melhora nestas condições é evidentemente necessária. Assim, no uso da telemedicina, deve-se prever a consulta presencial, recorrendo a todos os meios de prevenção, com triagem, pré-consulta, possibilidade de visita domiciliar, com estas atividades desenvolvidas cercado-se de todos os cuidados disponíveis para a prevenção de possível contágio (GRAY *et al*, 2020; NOURI *et al*, 2020; VELASQUEZ, 2020; SHAW *et al*, 2020). Para este fim, obviamente, são necessárias medidas de suporte financeiro ao sistema como um todo, inclusive, com treinamento para adequado uso dos recursos de telemedicina.

– *Otimizar o sistema de encaminhamento dos cuidados primários e especializados.*

Os locais designados para atendimentos primários e especializados devem ter sua capacidade de atendimento constantemente reavaliada para desenvolver trabalho colaborativo, de forma a permitir diagnósticos em tempo adequado, inclusive nos casos de câncer. Deve-se considerar a divisão em locais que atendam exclusivamente pacientes com sintomas de Covid-19 na tentativa de permitir um fluxo o mais normal possível para pacientes com outros sintomas, permitindo a consulta presencial com o generalista responsável pelo o encaminhamento direto ao especialista para exames especializados, quando necessário.

– *Expandir o acesso aos serviços de diagnóstico.*

O acesso ao diagnóstico deve ser sistemático, ainda que flexível. Acesso para alguns exames específicos podem ser per-



mitidos com encaminhamento direto do médico generalista ao especialista, sem a necessidade de avaliações intermediárias. A otimização do sistema de triagem dos pacientes com maior risco em potencial e a ampliação de exames que podem ser solicitados pelo médico da atenção primária também deve ser consideradas.

– *Identificar e implementar cuidados para pacientes de risco.*

Neste contexto, torna-se fundamental desenvolver condições para a identificação dos pacientes que apresentem risco de retardo no diagnóstico de câncer. Deve-se incluir aqueles pacientes que tendencialmente não comparecem às consultas regulares ou que já tenham tido problemas no sistema de encaminhamentos até o diagnóstico definitivo e o início do tratamento (JEFFERSON *et al*, 2019; SHERIDAN *et al*, 2019). Por exemplo, pacientes idosos e que apresentam doenças crônicas podem apresentar maior risco ao surgimento do câncer, mas ao mesmo tempo são os que recebem recomendações para manter distanciamento social e, por conseguinte, tendem a não comparecer ao serviço médico para avaliação. Deve-se considerar as diferenças entre os diversos países na abordagem dos cuidados primários, ao acesso à telemedicina, e até mesmo às barreiras culturais ou de língua, para possíveis imigrantes. Fica evidente a necessidade de revisões de prontuários, de estratégias de visitas domiciliares, entre outros (WELLER *et al*, 2012).

Diante de diversas mudanças impostas neste período de adaptações, o próprio retardo programado para início do tratamento dos casos de câncer foi proposto. É preciso destacar que não existe uma forma única de decidir quando o tratamento deve ser iniciado para os casos agrupados por tipo de câncer, e que cada caso deve ser minuciosamente estudado, com o estabelecimento dos riscos e dos benefícios de sua abordagem.

Podemos, então, concluir com a certeza de que o desafio é complexo e requer uma atenção especial para os diversos aspectos envolvidos na melhora quanto ao estadiamento do câncer de boca quando do diagnóstico. Em breve teremos acesso aos dados relacionados ao período de pandemia de Covid-19, sabendo que este terá representado uma exceção. Todavia, precisamos avançar em um esforço contínuo, para que a normalidade que se estabeleça traga consigo melhores perspectivas para a prevenção e para o diagnóstico precoce do câncer.



## REFERÊNCIAS

ALLISON P, LOCKER D, FEINE JS. The role of diagnostic delays in the prognosis of oral cancer: a review of the literature. **Oral Oncol.** 1998; 34(3):161-70.

ANDRÉS, C. P. *et al.* Head and neck Cancer: A review of the Impact of treatment delay on outcome. **Published online: Feb 2, 2018. Spring Health 5h care., part of Springer Nature 2018 35:153-160.**

BALDANI MH, BRITO WH, LAWDER JAC, MENDES YBE, SILVA FFM, ANTUNES JLF. Determinantes individuais da utilização de serviços odontológicos por adultos e idosos de baixa renda. **Rev. bras. epidemiol.** 2010;13(1):150-162.

BHANDARI *et al.* Income inequality and use of dental services in 66 countries. **Journal of Dental Research**, 2015, Vol. 94(8) 1048–1054.

BORGES DML, Sena MF, Ferreira MAE, Roncalli AG. Mortalidade por câncer de boca e condição sócio-econômica no Brasil. **Cad Saude Publica.** 2009;25(2):321-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000200010>. PMID:19219239.

BRAY F, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, 2018;68(6):394-424.

CELESTE R. K, Nadanovsky P. 2010. How much of the income inequality effect can be explained by public policy? Evidence from oral health in Brazil. **Health Policy.** 97(2–3):250– 258.

CUNHA, P.A.S.M.A. Fatores relacionados ao diagnostico tardio do câncer de boca no estado da Paraíba. **2006 Tese (doutorado em odontologia) UFPB. João Pessoa.**

DHANUTHAI K, *et al.* Oral cancer: A multicenter study. **Medicina oral, patologia oral y cirurgia bucal**, 2018; 23(1): e 23-9.

GOMEZ I, *at al.* Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? **Oral Diseases (2010) 16, 333–342. doi:10.1111/j.1601– 0825.2009.01642.x.**

GRANT E, SILVER K, BAULD L, DAY R, WARNAKULASURIYA S. The experiences of young oral cancer patients in Scotland: symptom recognition and delays in seeking professional help. **Br Dent J.** 2010; 208(10):465-71.

GRAY, D. M., Joseph, J., & Olayiwola, J. N. (2020). Strategies for Digital Care of Vulnerable Patients in a COVID-19 World—Keeping in Touch. **JAMA Health Forum, 1(6), e200734. https://doi.org/10.1001/jamah.ealthforum.2020.0734.**



GUNERI, P.; EPSTEIN, J. B. Late diagnosis of oral cancer: Components and possible solutions, *Oral Oncology*, v.50, p.1131-1136. set 2014.

HASSONA, Y. *et al.* Factors influencing early detection of oral cancer by primary health care professional. *J Can Educ*. v. 31. p. 285-291. 2016.

HELSPER CW, Campbell C, Emery J, *et al.* Cancer has not gone away: A primary care perspective to support a balanced approach for timely cancer diagnosis during COVID-19. *Eur J Cancer Care*. 2020;00:e13290.

HERTRAMPF K, WENZ HJ, KOLLER M, WILTFANG J. Comparing dentists' and the public's awareness about oral cancer in a community-based study in Northern Germany. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012; 40(1):28– 32.

INCA – Instituto Nacional do Cancer. [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). 2020. Acesso: 20 jan. 2021.

JEFFERSON, L. *et al.* Non-attendance at urgent referral appointments for suspected cancer: A qualitative study to gain understanding from patients and GPs. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 69(689), e850–e859. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X706625>.

KESER, G. PEKINER, F. N. Assessing oral cancer awareness among dental students. *Journal of Cancer Education*. Feb 2018. <https://doi.org/10.1007/s13187-018-1332-x>.

MASOOD M, SHEIHAM A, BERNABÉ E. Household expenditure for dental care in low and middle income countries. *PLoS One*. 2015, 10(4): e0123075.

MARINCE C. *et al.* *Lancet Oncol* 2020; 21: 1023–34 Published Online July 20, 2020 <https://doi.org/10.101> The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study 6/ S1470– 2045(20)30388-0).

MEHTA V. *et al.* Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *CANCER DISCOVERY*, July 2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20- 0516.

MELO AUC, ROSA MRD, AGRIPINO GG, RIBEIRO CF Informação e comportamento preventivo de cirurgiões- dentistas do Programa Saúde da Família de Aracaju a respeito de câncer bucal. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2008; 37(2): 114-119.

NOURI, S. *et al.* Addressing equity in telemedicine for chronic disease management during the Covid-19 Pandemic. 2020, *NEJM Catalyst*. <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0123>.

OLESEN F, HANSEN RP, VEDSTED P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. *Br J Cancer* (2009) 101(Suppl 2): S5–S8.



ROGERS SN, VEDPATHAK SV, LOWE D. Reasons for delayed presentation in oral and oropharyngeal cancer: the patients perspective. **Br J Oral Maxillofac Surg.** 2011; 49(5):349– 53.

SANTOS LC, BATISTA ODE M, CANGUSSU MC. Characterization of oral cancer diagnostic delay in the state of Alagoas. **Braz J Otorhinolaryngol.** 2010; 76(4):416-22.

SCOTT SE, GRUNFELD EA, AUYEUNG V, MCGURK M. Barriers and triggers to seeking help for potentially malignant oral symptoms: implications for interventions. **J Public Health Dent.** 2009; 69(1):34-40.

SCOTT *et al.* Patient delay in oral cancer: a qualitative study of patients' experiences. **Psycho-Oncology** 15: 474–485 (2006).

SHERIDAN, R. *et al.* Patient non-attendance at urgent referral appointments for suspected cancer and its links to cancer diagnosis and one year mortality: A cohort study of patients referred on the Two Week Wait pathway. **Cancer Epidemiology**, 2019, 63, 101588. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101588>.

SHAW, S. E. *et al.* Video consultations between patients and clinicians in diabetes, cancer, and heart failure services: Linguistic ethnographic study of video-mediated interaction. **Journal of Medical Internet Research**, 2020, 22(5), e18378. <https://doi.org/10.2196/18378>.

TELLEZ M. *et al.* Social Determinants and Oral Health: **An Update Curr Oral Health Rep** (2014) 1:148–152.

UZZO R. *Et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Cancer screening, diagnosis, treatment, and posttreatment surveillance in uninfected patients during the pandemic. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-cancer-screening-diagnosis-treatment-and-posttreatment-surveillance-in-uninfected-patients-during-the-pandemic>.

VALENTE, V.B. *et al.* Automedicacao e o atraso no diagnóstico câncer de boca. **Rev Odontol UNESP.** 2014; 43(N Especial):143.

VELASQUEZ, D., & MEHROTRA, A. Ensuring the growth of telehealth during COVID-19 does not exacerbate disparities in care. 2020. <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20200505.591306/full/>.

WELLER at al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. **British Journal of Cancer** (2012) 106, 1262 – 1267. [doi:10.1038/bjc.2012.68](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.68).

WEST R, ALKHATIB MN, MCNEILL A, BEDI R. Awareness of mouth cancer in Great Britain. **Br Dent J.** 2006; 200(3):167-9.



## NOVAS TECNOLOGIAS NO DIAGNOSTICO DO CÂNCER ORAL

MARIA REGINA ALMEIDA MENEZES  
HELOÍSA HELENA PINHO VELOSO  
MIRANILDO DANIEL SILVA JÚNIOR  
ESDRAS GABRIEL ALVES SILVA  
MÁVIO EDUARDO AZEVEDO BISPO

### INTRODUÇÃO

Entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países, a câncer é o principal problema de saúde pública no mundo. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer (sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros) (BRAY *et al.*, 2018).

Segundo estimativas da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, uma agência intergovernamental que faz parte da Organização Mundial de Saúde das Nações Unidas, a estimativa é que no Brasil o número de casos de câncer em região de lábio ou cavidade oral aumente de 9.840 novos casos em 2020 para 12.900 em 2030.

O objetivo deste capítulo é apresentar ao leitor os conceitos básicos que envolvem novas tecnologias e como ciências dos da-



dos podem contribuir para ajudar nos processos de identificação precoce do diagnóstico do câncer bucal. Serão abordados alguns aspectos sobre as leis que regem o acesso aos dados digitais dos diversos tipos de exames dos pacientes. Também serão apresentados pontos relevantes a respeito do impacto do uso dessas tecnologias nas tomadas de decisão, além de sugestões e dificuldades encontradas pelos diversos autores que desbravaram essa modalidade de estudo, mas que ainda continua com muitos desafios a serem superados.

### NOVOS PARADIGMAS PARA DIAGNÓSTICO PRECOZE DO CÂNCER BUCAL

Alguns hábitos rotineiros ajudam a diminuir as chances de surgimento do câncer. Atitudes simples como abstenção de fumo e bebidas alcoólicas, dieta rica em alimentos saudáveis e boa higiene oral diminuem as chances de desenvolver a maioria das doenças malignas, inclusive os tumores na boca, que são os mais comuns tipos de câncer de cabeça e pescoço no Brasil (INCA, 2018). Além dos hábitos saudáveis, visitas periódicas ao dentista também são importantes, pois permitem a identificação de lesões suspeitas, favorecendo o diagnóstico precoce do câncer de boca. Por isso, devem ser observados lábios, interior das bochechas, palato, língua (principalmente as bordas), e região embaixo da língua.

Os principais sinais são: lesões na cavidade oral ou nos lábios que não cicatrizam por mais de 15 dias; manchas/placas vermelhas ou esbranquiçadas na língua, gengivas, palato (céu da boca), mucosa jugal (bochecha); nódulos (caroços) no pescoço; rouquidão persistente. Nos casos mais avançados da doença, observam-se os seguintes sinais: dificuldade de mastigação e de engolir, dificuldade na fala, sensação de que há algo preso na garganta. Como nos demais tipos de câncer, o diagnóstico precoce aumenta as chances de cura.

No caso específico do câncer de boca, 80% têm cura se diagnosticado no início e tratado adequadamente. Por isso, caso seja observada qualquer lesão bucal que não cicatrizou num prazo máximo de 15 dias, a orientação é procurar um médico ou dentista para realização de um exame completo da boca. Somente a avaliação de um profissional irá decidir a melhor forma de tratamento



para cada caso. O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece prevenção e tratamento do câncer de boca em todo o país.

Os fatores de risco que tornam o usuário com maior vulnerabilidade para desenvolver câncer de boca são: ser do sexo masculino, ter mais de 40 anos, ser tabagista e etilista, sofrer exposição ocupacional a radiação solar sem proteção, ser portador de deficiência imunológica (congenitas e/ou adquiridas). Importante identificar hábitos culturais específicos de algumas regiões, como mascar alguns alimentos ou outros hábitos orais ou alimentares que tornam o usuário vulnerável. Todos esses são fatores recomendáveis para ser incluídos numa anamnese (BRASIL, 2008).

Quando se descreve os fatores de risco, uma série de características são listadas e isso nada mais é do que o resultado da análise de dados coletados entre os pacientes com a patologia confirmada. A saúde já utiliza há anos a estatística como base para gerar informações relevantes e embasar decisões clínicas e programas de saúde, entretanto a ciência de dados, têm apresentado grandes avanços que ainda precisam ser adotado.

Como as novas tecnologias, associadas à inteligência artificial, podem ajudar no diagnóstico precoce do câncer de boca? O reconhecimento clínico dos sinais de alerta precoce do câncer de boca é uma necessidade urgente e, por isso, pesquisadores vêm estudando vários modelos de algoritmos que se adequem de forma assertiva e rápida ao diagnóstico do câncer bucal, para impactar positivamente os serviços de saúde pública.

O câncer de boca mostra incidência relativamente baixa em comparação com outros tipos de câncer, mas foi verificado que apresenta alta mortalidade e morbidade devido à detecção e tratamento tardios (SPEIGHT & HAMMOND, 1998). Mundialmente, o câncer oral é relatado como câncer que tem a menor taxa de sobrevivência (KUJAN, 2005). Isso levou a uma crescente preocupação com o papel do programa de rastreamento de câncer (KUJAN, 2005; SPEIGHT & HAMMOND, 1998). O rastreamento é definido como um processo pelo qual um teste é administrado para detectar uma doença em um estágio inicial (MILLER, 1988), e, por isso, uma triagem não é suficiente para detectar precocemente lesões bucais malignas. A sensibilidade e especificidade se torna fundamental para o diagnóstico preciso e eficiente. A triagem se torna o primeiro passo para encaminhar a população de risco



aos locais de assistência especializada. (MILLER, 1988, SPEIGHT & HAMMOND, 1998).

No caso do câncer de boca, o objetivo do rastreamento é detectar lesões precoces que podem ser curadas ou que se caracterizam como pré-cancerosas. Por isso muitos estudos avançados relacionados a inteligência artificial se tornam relevantes, pois, treinando máquinas, torna-se possível associar fatores de risco que preveem a probabilidade de um indivíduo desenvolver câncer bucal através da associação dos seus hábitos e do seu perfil. Em 1991, pesquisadores iniciaram pesquisas para rastrear câncer de boca de forma precoce, mas o primeiro estudo sobre aprendizado de máquina para diagnóstico precoce do câncer bucal data de 1998, realizado por Speight e Hammond. Nesta mesma época, esses autores tiveram sucesso com o rastreamento precoce de outros tipos de câncer, como o câncer de colo uterino, câncer de mama e câncer de próstata. Nessa técnica, um algoritmo foi trabalhado para identificar uma variável desconhecida, no meio de um conjunto de variáveis de entrada, porém com apenas uma variável resposta. Quando essa variável desconhecida é descoberta, se torna possível prever doenças e outras situações que se deseje estudar.

Existe uma variedade de opções de tratamento que dependerá do estágio, do grau de malignidade, das observações histopatológicas, das imagens radiológicas, fotografias e dos dados do sequenciamento genômico. Cruzar todos os dados e, com rapidez e assertividade, diagnosticar e, se preciso, iniciar os tratamentos específicos para cada paciente é um grande desafio.

A visualização clínica do câncer oral é facilitada pelas características anatômicas e pela localização da cavidade oral, e geralmente esse processo para identificação não gera desconforto ao paciente, e daí a importância da conscientização profissional para realizar uma anamnese adequada de forma que lesões malignas presente na cavidade sejam identificadas e encaminhadas para os centros de diagnóstico e tratamento especializado, e quanto mais precoce seja o diagnóstico melhor para o paciente, e todos os profissionais de saúde envolvidos, segundo Pinheiro *et al.* (2010).

Um dos desafios atuais para os pesquisadores é desenvolver uma solução que acelere a análise das imagens e a apresentação dos resultados com maior assertividade. Um aplicativo para celular com Inteligência Artificial integrada, de fácil manuseio e aces-



sível aos usuários de smartphones pode ampliar o autocuidado possibilitando que o usuário identifique possíveis lesões e possa imediatamente buscar orientação profissional adequada.

## CIÊNCIAS DE DADOS

Ciências de dados é um campo interdisciplinar que utiliza métodos, processos, algoritmos e sistemas científicos para extrair valor dos dados. Os cientistas de dados combinam uma série de habilidades, incluindo estatísticas, ciência da computação e conhecimento de negócios, para analisar dados coletados de imagens, exames, formulários, smartphones, sensores e outras fontes. A ciência de dados revela tendências e produz as informações para que se possa tomar decisões mais precisas e efetivas. Os dados são matérias primas, mas seu valor só se dá através das informações, conhecimentos e sabedoria que os cientistas podem extrair e depois aplicar em problemas reais.

Alguns conceitos próprios desta ciência são fundamentais para o entendimento de como ela pode contribuir quando aplicado aos problemas da saúde:

### *Visualização de Dados*

A visualização de dados consiste na apresentação de informações através de elementos visuais, como gráficos, diagramas, mapas, tabelas, entre outros. Através dela, fica muito mais fácil analisar os resultados, auxiliando o processo de identificar tendências e tomar decisões.

Uma das técnicas mais comuns para visualizar dados epidemiológicos da situação do câncer bucal é o Sistema de Informação Geográfica (SIG). Pode-se visualizar através de mapas temáticos diversas relações entre fatores geográficos e epidemiológicos do câncer. A utilização do SIG permitiu a criação de um importante instrumento de apoio para avaliação de riscos e tomadas de decisão em Saúde Pública (LOPES *et al.* 2015). Quando se consegue visualizar estes mapas com os dados epidemiológicos sobre qualquer agravo, no caso câncer bucal, gestores públicos e/ou privados e autoridades de saúde identificam a situação e impacto da doença em cada região ou localização, e, com isso, soluções mais



assertivas podem ser tomadas tanto para prevenção como para tratamento.

Em alguns casos, uma alta incidência de certos tipos de câncer entre um grupo de pessoas dentro de uma área geográfica pode sinalizar uma emergência de saúde pública, conhecida como “cluster de câncer” e pode, portanto, requerer investigação ambiental imediata. Em outros casos, uma alta incidência do estágio da doença em certas áreas pode implicar populações vulneráveis fora do alcance das medidas de prevenção primária e secundária recomendadas pela saúde pública. Esse tipo de mapeamento também pode fornecer aos planejadores de controle do câncer informações sobre como certas políticas públicas de saúde, como impostos sobre cigarros ou proibições de fumar em ambientes fechados, podem estar associados a reduções de doenças evitáveis, como reduções nos cânceres de pulmão e brônquios.

### *Aprendizado de Máquinas*

O Aprendizado de Máquinas (do inglês, *Machine Learning* – ML) é a capacidade do computador executar tarefas comumente associadas a seres inteligentes, simulando comportamentos humanos em máquinas e associações da mente humana. A programação para o Aprendizado de Máquinas baseia-se em três habilidades: o aprendizado, o raciocínio e a autocorreção. O aprendizado pode se dar pela aquisição de dados fornecidos e na criação de regras de como transformar os dados e informações. Os algoritmos são as regras fornecidas que possuem como finalidade fornecer aos dispositivos as instruções e todas as etapas de como se concluir uma tarefa específica, já o processo de raciocínio dá-se pela escolha do algoritmo que desempenhe um resultado desejado. A autocorreção desempenhada pelo computador é projetada para ajustar continuamente os algoritmos e garantir que eles forneçam os resultados mais precisos possíveis (GROOVER, M.P.; WEISS, M. *et al.* 1989).

Sendo o diagnóstico correto a chave para uma prática clínica bem-sucedida, a ideia inicial dos diversos cientistas é treinar um sistema para detectar anormalidades na boca que possam ser as primeiras indicações de câncer bucal, na qual são adicionados ao sistema milhares de imagens de bocas normais e exemplos de diferentes categorias de anormalidades fornecidas por especialistas,

isso fará com que o sistema possa detectar padrões entre as imagens de bocas com anormalidades

A Kingston University está explorando como a inteligência artificial pode ser treinada para detectar os primeiros sinais de câncer bucal usando um aplicativo para celular. Esses cientistas, em parceria com especialistas das Universidade da Malásia e da Cancer Research Malasia, utilizaram uma técnica de aprendizado profundo, ou *Deep Learning*, que imita a maneira como o cérebro faz conexões entre informações, sem ser especificamente programado através de redes neurais artificiais. E, com isso, espera-se antecipar dados com relação aos primeiros sinais de câncer bucal e sugerir cuidados preventivos.

### *Mineração de Textos*

Mineração de textos é um conjunto de métodos usados para navegar, localizar, organizar e extrair informação em bases textuais. Essa técnica pode ser muito utilizada para cruzar dados de anamnese e diagnósticos escritos de imagens histopatológicas e de imagens radiográficas. O cruzamento de dados escritos pode gerar informações com maior rapidez e em grande quantidade contribui para que sistemas de saúde possam antecipar resultados e ações assertivas. Uma equipe multidisciplinar para analisar os dados com conhecimentos em Informática, Estatística, Linguística, Ciência Cognitiva somado ao profissional de saúde será fundamental.

### *Internet das Coisas (Iot) e Processamento de Dados em Tempo Real*

Internet das Coisas é um termo utilizado para se referir às conexões entre diferentes dispositivos que geram dados constantemente e trocam informações. Na saúde, já são vistas muitas soluções como: 1) um sensor que mede os níveis de oxigênio nos cilindros e enviar em tempo real as informações para a equipe responsável pela reposição ou 2) um dispositivo acoplado à pele de pacientes com diabetes que envia as taxas de glicose para o médico monitorar e melhor orientar seus pacientes.

Estas coletas de dados associadas à algoritmos baseados em Aprendizado de Máquinas podem identificar anomalias, enviar alertas aos usuários e até mesmo disparar correções automati-



zadas ou medidas preventivas. No setor da saúde geral e bucal o controle precoce do câncer e de outras doenças e epidemias podem ser previstas e, com isso, prevenir e gerar maior qualidade de vida. Os dados de uma imagem tomográfica de um paciente pode se conectar com os dados da anamnese, com os dados do exame histopatológico e da imagem fotográfica, em tempo real, e, com isso, um resultado preciso e rápido é entregue aos especialistas das várias áreas que poderão sugerir com maior rapidez e eficiência um tratamento a partir deste diagnóstico precoce.

### *Aprendizado Profundo*

O Aprendizado Profundo (do inglês, *Deep Learning* – DL) é uma técnica onde várias camadas de extração de características de são criadas durante o processo de Aprendizagem de Máquina para melhorar a capacidade da máquina criar associações entre os dados e identificar os padrões para encontrar um resposta mais assertiva.

### *Redes Neurais Convolucionais*

Um método particularmente utilizado com sucesso nos últimos anos é a aplicação de camadas convolucionais nessas redes profundas para o reconhecimento de imagens. Os filtros convolucionais são inspirados no reconhecimento de padrões do córtex visual, no qual os chamados campos receptivos mostram ativações baseadas em padrões espaciais de partes da cena visual.

Um algoritmo foi desenvolvido para ser utilizado no sistema automatizado de detecção de câncer bucal auxiliado por um computador para investigar imagens hiperespectrais de pacientes, chamado de Rede Neural de Convolução Profunda (CNN) particionada e utilizada para marcação e classificação. A partir do resultado obtido após comparação com outros modelos de classificação, verificou-se que a qualidade do diagnóstico precoce para o câncer bucal foi aumentada pelo algoritmo de aprendizado da CNN particionado. O impacto desse modelo de algoritmo está em otimizar a entrega dos diagnósticos com maior rapidez e precisão, e, com isso, possibilitar ações preventivas e tratamentos para o câncer bucal mais efetivos, visto que este câncer é classificado como de alta gravidade (HALICEKET *al.* 2017).



Os métodos que empregam Redes Neurais Convolucionais (CNNs) venceram todos os principais desafios de reconhecimento de imagem, e, recentemente, também foram aplicados com sucesso no campo da análise e de reconstrução de imagens médicas (YAMASHITA *et al.* 2018).

### REQUISITOS PARA UMA VALIDAÇÃO RIGOROSA DE UM PREDITOR

- O preditor deve ser completamente definido (bloqueado) e deve haver uma métrica de desempenho pré-especificada. Durante a etapa de validação, este bloqueio se torna necessário através da criação de um protocolo para que não ocorra nenhuma variação nas etapas de pré-processamento e de previsão.
- Idealmente, a validação deve ser feita usando dados independentes gerados a partir de amostras coletadas em um momento diferente ou em um local diferente dos dados originais usados para gerar o teste e de acordo com o protocolo de coleta pré-especificado, incluindo critérios de rejeição de qualidade.
- Os desenvolvedores do preditor devem permanecer completamente cego para os dados de validação.
- Os dados de validação não devem ser alterados e os valores dos dados não devem ser seletivamente eliminado após observar o desempenho do preditor.
- O preditor não deve ser ajustado após o seu desempenho ter sido observado em qualquer parte dos dados de validação. Caso contrário, a validação é comprometida, e uma nova validação pode ser necessária (OIM, 2012; MCSHANE & HAYES, 2012).

### METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão por meio de uma busca de artigos científicos na base de dados eletrônicos PubMed, utilizando os descritores “mouth cancer, data science and artificial Intelligence”, combinados com as associações e desfechos de in-



teresse. A partir da busca de artigos científicos na plataforma acima mencionada, no período de 2015 a 2020, utilizando o descritor “mouth cancer” obtivemos um total de 13.350 artigos. Após a junção desse descritor com “Artificial Intelligence”, foram filtrados 80 resultados, que já apareciam na pesquisa com apenas o primeiro descritor. Após a junção dos descritores anteriores mais “data science”, obtivemos uma amostra de 13 artigos. Os 13 artigos selecionados também estavam presentes na plataforma Medline.

Quanto a seleção das publicações e extração dos dados, o processo de análise para avaliação e seleção dos artigos foi realizado por dois pesquisadores, de forma independente, com posterior confronto dos resultados para obtenção dos textos selecionados por consenso. Em casos de divergências ou dúvidas quanto à inclusão dos artigos, houve a participação de um terceiro pesquisador avaliador. Os artigos indexados repetidamente nos dois bancos de dados foram considerados apenas uma vez. Então, a seleção das publicações foi conduzida em duas fases: (1) leitura dos resumos e (2) análise qualitativa dos textos na íntegra.

Quanto aos critérios de elegibilidade dos artigos, para seleção das fontes, foram consideradas como critérios de inclusão dos artigos originais disponibilizados na íntegra, publicados em língua inglesa, indexados no período de 2015 a 2020, que tratavam de estudos *in vitro*, *in vivo*, associando a diagnóstico de câncer bucal auxiliado por inteligência artificial; aprendizado de máquina e ciências de dados. Foram incluídos artigos de revisão de literatura e livros. Foram excluídos artigos ou outro tipo de conteúdo publicados em outras línguas ou em um período diferente do delimitado, teses, dissertações e monografias. Esta metodologia seguiu as recomendações PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálise). Os artigos que não se encaixavam nos critérios de inclusão, ou repetidos, foram excluídos. Posteriormente, dos artigos restantes, foi realizada a leitura completa, chegando a uma amostra final de 11 artigos incluídos nesta revisão.

## RESULTADOS/DISCUSSÃO

Este estudo visou analisar a literatura a respeito de técnicas de inteligência artificial e de ciência de dados nos diagnósticos de câncer bucal, observando as vantagens e desvantagens da aplica-



ção de cada técnica e a eficácia dela. O presente estudo foi capaz de encontrar relatos recentes que nos mostram o surgimento dessa técnica, as formas de desenvolvê-la e o seus avanços, mostrando os diversos casos nos quais a inteligência artificial e a ciências de dados podem ser utilizados.

Foram selecionados, dentre os critérios, 11 artigos científicos. Os resultados do emprego de inteligência artificial e técnica de ciências de dados como ferramentas para auxílio no diagnóstico precoce de câncer bucal, mostrou-se bem sucedido, embora precise-se de uma maior familiaridade do seu funcionamento por parte dos profissionais.

O modelo de avaliado neste estudo reconheceu o brotamento do tumor e a profundidade da invasão como os parâmetros prognósticos histopatológicos mais importantes para a rede prever efetivamente a recorrência loco-regional. Em termos de precisão, resultou em uma precisão geral de 92,7%. (ALIBI, RO, ELMUSRATI, M., SAWAZAKI-CALONE, I. *et al.* 2019).

O exame visual por médicos com o auxílio de ferramentas tende a ter uma alta taxa de falsa positividade. Como um método minimamente invasivo e barato, a citologia esfoliativa tem sido usada há muito tempo para a detecção qualitativa de câncer cervical e oral. (SCHEIFELE *et al.* 2004). Essa abordagem tem vantagens sobre outros métodos principalmente porque a morfologia celular tende a ser relativamente estável em comparação com marcadores moleculares. (LIU *et al.* 2017).

Os estudos mostraram que avaliar a margem de ressecção profunda durante a cirurgia de câncer de cavidade oral, avaliamos se o DRS (na faixa de comprimento de onda de 400 a 1700 nm) pode discriminar com precisão o tumor do tecido muscular oral saudável, em um ambiente ex-vivo . Usando uma distância de 1 mm entre a fonte e a fibra de detecção e um SVM (máquina de vetores de suporte) linear, que é um método de aprendizado supervisionado, encontrou uma sensibilidade, especificidade e ACC de 89%, 82% e 86%, respectivamente. (BROUWER DE KONING SG, *et al.* 2018).

Os estudos são unânimes ao relatar a segurança de se realizar a previsão de câncer na cavidade oral usando aprendizado profundo, afirmando que é uma técnica segura, precisa, eficaz e que torna o tratamento mais previsível, aumentando a quantidade



de diagnósticos em 89,45%. (AUBREVILLE M, KNIPFER C, OETTER N, *et al.*2017)

Alguns estudos também mostram que prever o estágio de neoplasias utilizando inteligência artificial apresenta uma maior precisão se comparado ao uso de técnicas patológicas tradicionais. (YU KH, ZHANG C, BERRY GJ, ALTMAN RB, RÉ C, RUBIN DL, *et al.* 2016).

Em geral, o aprendizado de máquina, especificamente algoritmos baseados em gráficos e supervisionados, fornecem um novo método de análise de dados biológicos, não apenas menos caro do que a realização de ensaios, mas também razoavelmente preciso devido à massa de dados disponíveis em servidores web e bancos de dados. (X. CHEN, C.C. YAN, X. ZHANG, X. ZHANG, F. DAI *et al.*2016).

A literatura mundial reforça a importância do valor do diagnóstico precoce do câncer por meio de tecnologias avançadas, e afirma que se reduz as possibilidades de sobrevida de casos tratados em fase de lesões avançadas. Em função da necessidade de se fazer o diagnóstico precoce que amplia consideravelmente a durabilidade do câncer, inclusive o de boca, fica patente que aos profissionais da saúde, especialmente ao cirurgião dentista, cabe examinar, reconhecer, diagnosticar e orientar o paciente com precisão e rapidez. Este fato leva à conclusão que não só o dentista representa a primeira chance que uma pessoa de risco tem de obter informações e orientações para prevenção ou o diagnóstico precoce do câncer de boca.

Assim, a Odontologia precisa ser vista como uma ciência que engloba a saúde, os problemas bucais, e não só apenas os dentes e estruturas de suporte deles, e que também precisa urgentemente introduzir metodologias avançadas para diagnóstico e tratamentos de agravos bucais nos planos pedagógicos nacionais dos cursos de odontologia. A confiança da população será plenamente justificada e garantida quando todos os cirurgiões dentistas, ao lado dos médicos e demais profissionais da área da saúde, estiverem engajados na prática de proteção da vida e comprometidos realmente com o controle do câncer.

Algumas medidas no Serviço Público poderiam impactar mais ainda a qualidade de vida da população caso um serviço com tecnologias avançadas fosse integrado à Equipe Saúde Bucal e aos programas de controle do tabagismo, etilismo e outras ações de



proteção e prevenção do câncer, para informar sistematicamente a população sobre locais de referência para exame de diagnóstico precoce do câncer de boca. No Serviço Público a atenção primária à saúde aparece como espaço privilegiado das ações de controle dos fatores de risco, diagnóstico precoce e atenção em saúde do paciente oncológico. Nesse contexto, percebe-se como a inteligência artificial se torna relevante para tomada de decisões médicas com relação ao câncer bucal e auxiliar na identificação automática dos primeiros sinais do câncer bucal, seja em imagens radiológicas ou fotográficas. A ideia é que a nova tecnologia passe por um intenso sistema de aprendizado, sendo capaz de distinguir uma boca saudável de uma boca com sintomas de câncer de boca, facilitando, assim, o diagnóstico e possibilitando um tratamento muito mais eficaz, com redução de mortalidade, de traumas e de custos para os serviços de saúde.

## CONCLUSÕES

As abordagens apresentadas ao longo deste capítulo mostraram o quanto essas novas tecnologias já estão impactando a sociedade. A inteligência artificial, ciências dos dados, *machine learn* visam otimizar os processos de identificação precoce do diagnóstico do câncer bucal. As leis que regem o acesso aos dados digitais dos diversos tipos de exames dos pacientes estão em processo de validação continuada por ainda não fazerem parte da rotina orgânica da sociedade. As diversas sugestões apresentadas pelos autores tiveram como objetivo ajudar novos pesquisadores a continuar e desbravar essa modalidade de estudo, mas todos são unânimes que os desafios a serem superados são inúmeros. Contudo, todos estão de acordo que este futuro já é presente, e que esta revolução trará muitos benefícios à sociedade, mesmo apresentando tantas limitações.



## REFERÊNCIAS

ALABI, RO, ELMUSRATI, M., SAWAZAKI-CALONE, I. *et al.* **Aplicativo de aprendizado de máquina para previsão de recorrências loco-regionais no câncer de língua oral precoce: uma ferramenta de prognóstico baseada na web.** *Virchows Arch* 475, 489–497 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02642-5>

AUBREVILLE M, Knipfer C, Oetter N, *et al.* **Automatic Classification of Cancerous Tissue in Laserendomicroscopy Images of the Oral Cavity using Deep Learning.** *Sci Rep.* 2017;7(1):11979. Published 2017 Sep 20. doi:10.1038/s41598-017-12320-8

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Básica. Saúde Bucal** – Brasília: 2008.92 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica; 17).

BRAY, F. *et al.* **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

Brouwer de Koning SG, Baltussen EJM, Karakullukcu MB, *et al.* **Toward complete oral cavity cancer resection using a handheld diffuse reflectance spectroscopy probe.** *J Biomed Opt.* 2018;23(12):1-8. doi:10.1117/1.JBO.23.12.121611

GROOVER, M.P.; WEISS, M.; NAGEL, R. N.; ODREY, N. G. **Robótica: Tecnologia e Programação 1989.** MacGraw-Hill.

HALICEK M, Lu G, Little JV, *et al.* **Deep convolutional neural networks for classifying head and neck cancer using hyperspectral imaging.** *J Biomed Opt.* 2017;22(6):60503. doi:10.1117/1.JBO.22.6.060503

INCA. Estimativas INCA – **Incidência de cancer no Brasil [Interne].** Internet: INCA; 2018 [Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>]

Institute of Medicine, 2012. **Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward** The National Academies Press; Washington, D.C

KUJAN O, GLENNY AM, SLOAN P. **Screening for oral cancer.** *Lancet* 2005;366(9493):1265-6.

LIU Y, LI Y, FU Y, *et al.* **Quantitative prediction of oral cancer risk in patients with oral leukoplakia.** *Oncotarget.* 2017;8(28):46057-46064. doi:10.18632/oncotarget.17550.

LOPES, V. B. D. B.; SILVA, E. DA; VOLC, S. M.; SEFRIN, S. R. G.; PERUCHI, J. A. M. **Utilização do sistema de informação geográfica para análise do câncer em**



**santa catarina.** Hygeia – Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde, v. 11, n. 21, p. 153 – 173, 28 dez. 2015.

MCSHANE, L.M. , Hayes, D.F. , 2012. **Publication of tumor marker research results: the necessity for complete and transparent reporting.** J. Clin. Oncol. 30, 4223–4232.

PINHEIRO SMS, CARDOSO JP, PRADO FO. **Conhecimentos e Diagnóstico em Câncer Bucal entre Profissionais de Odontologia de Jequié, Bahia.** Rev Bras Cancerol. 2010; 56(2): 195-205. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/rb-c/n\\_56/v02/pdf/04\\_artigo\\_conhecimentos\\_cancer\\_bucal\\_bahia.pdf](http://www.inca.gov.br/rb-c/n_56/v02/pdf/04_artigo_conhecimentos_cancer_bucal_bahia.pdf)

SCHEIFELE C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. **A sensibilidade e especificidade da técnica OralCDx: avaliação de 103 casos.** Oral Oncol. 2004; 40 : 824–828.

SPEIGHT PM, Hammond P. **The use of machine learning in screening for oral cancer,** CRC Press, 1988.

TORRES-PEREIRA CC, ANGELIM-DIAS A, MELO NS, LEMOS Jr CA, OLIVEIRA EMF de. **Abordagem do câncer da boca: uma estratégia para os níveis primário e secundário de atenção em saúde.** Cad. Saúde Pública. 2012; 28 (Suppl): S30-S39. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2012001300005](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012001300005).

X. CHEN, C.C. Yan, X. Zhang, X. Zhang, F. Dai, J. Yin, Y. Zhang. **Drugtarget interaction prediction: databases, web servers and computational models** *Briefings Bioinform.*, 17 (4) (2016), pp. 696-712.

YAMASHITA, R., Nishio, M., Do, RKG *et al.* **Redes neurais convolucionais: uma visão geral e aplicação em radiologia.** *Insights Imaging* 9, 611–629 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0639-9>

YU KH, Zhang C, Berry GJ, Altman RB, Ré C, Rubin DL, *et al.* **Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features.** Nat Commun. 2016;7:12474.



## CÂNCER ORAL: DESAFIOS E CUIDADOS NO TRATAMENTO ODONTOLÓGICO

HELOÍSA HELENA PINHO VELOSO  
JOSÉ MANUEL PEIXOTO CALDAS

*Que seria da vida se  
nós não tivéssemos  
nenhuma coragem  
de tentar qualquer coisa?*  
(VAN GOGH)

### REPRESENTAÇÕES SOCIAIS NA ONCOLOGIA

A representação do câncer, como um mal, exprime um sentimento de desvalorização social. Dessa forma, a doença não é apenas um desvio biológico, mas também um desvio social, em que o doente se vê como um ser socialmente desvalorizado.

Como outras doenças crônicas, o câncer é um dos mais antigos males da humanidade. Falar do câncer não é apenas falar de uma doença, mas de um estigma de agressividade e de dor. O efeito mais devastador é que as expectativas são demarcadas pela imagem da própria dor e da morte, gerando uma espécie de profecia autoelaborada. Em vez de conseguir aceitar o processo e de realizar o enfrentamento, sucede-se a maximização das dificuldades (PRIETO *et al.*, 2005).

Por outro lado, cada sociedade, em determinado período, tem uma doença, que é a metáfora dos seus problemas. São en-



fermidades que, a partir do imaginário social, perpetuam na coletividade a ideia de perenidade do mal e de limites do ser humano frente à ameaça da morte. Além do seu caráter de sofrimento e de infelicidade, são construídas socialmente como mito através dos quais membros expressam sua coerção e sua coesão em torno da organização social (ALVES; MINAYO, 1994). Nesse momento, pensar na integralidade da assistência, um cuidado além do tratamento, além da doença, em que vamos nesse contexto, atando e desatando nós, tecendo redes e teias, possibilitando ao sujeito, com seu sofrimento, criar novas referências e possibilidades no enfrentamento de uma doença, e nesse caso no enfrentamento do câncer.

Considera-se que os profissionais da área de odontologia e de áreas afins devam compreender as representações sociais ligadas ao câncer oral como um dos requisitos necessários para o exercício profissional, mas o que se percebe é que os profissionais têm suas próprias representações e agem como se elas fossem as representações de seus pacientes, gerando diferentes interpretações e conflitos de informações. O pouco conhecimento sobre esta doença entre pacientes e profissionais de saúde, o medo do diagnóstico e as dificuldades para acessar o sistema de saúde são causas importantes para o atraso no diagnóstico. Os pacientes, algumas vezes, são descritos pelos profissionais como alcoólatras e fumantes e, portanto, responsáveis pela doença. Quanto aos profissionais, é preciso não somente conhecimento, mas atitudes positivas, valores pessoais, habilidades no relacionamento, domínio psicológico e autoconfiança, como subsídio ao sucesso do tratamento (PRIETO *et al.*, 2015).

O câncer oral (também conhecido como câncer de lábio e cavidade oral) é um tumor maligno que afeta lábios, estruturas da boca, como gengivas, bochechas, céu da boca, língua (principalmente as bordas) e a região embaixo da língua. O Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2020) estima que para cada ano do triênio 2020/2022 sejam diagnosticados no Brasil 15.190 novos casos de câncer de boca e orofaringe (11.180 em homens e 4.010 em mulheres). Como todo tipo de câncer, depende muito do estágio em que é diagnosticado. Quanto antes, melhores as chances de resultados positivos em seu tratamento.



ILUSTRAÇÃO 1 – *Diagnóstico tardio do CEC*

FORTE: Programa ERO/UFPB

A abstenção de fumo e de bebidas alcoólicas, dieta rica em alimentos saudáveis, boa higiene oral, e outras atitudes e hábitos saudáveis, diminuem as chances de desenvolver a maioria das doenças malignas, inclusive os tumores na boca, que são os mais comuns tipos de câncer de cabeça e pescoço no Brasil. Não deixando de citar como fatores de risco o HPV (HPV 16 é um dos subtipos de risco para desenvolvimento de carcinoma oral e de orofaringe devido ao seu potencial na desregulação do gene p53) e indivíduos HIV positivo que usam imunossupressores. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a prevenção do câncer oral, através principalmente da capacitação de profissionais, possa ajudar a reduzir a incidência de câncer em até 25% até 2025 (MONTENEGRO; VELOSO; CUNHA, 2016).

Quando nos referimos ao tratamento odontológico em pacientes oncológicos, sempre temos de pensar dentro de um contexto de um planejamento reverso, em que dentro das limitações da doença acontecerá o tipo de reabilitação. Dentro das perspectivas preventivas e terapêuticas, devemos visualizar cada pa-

ciente de maneira personalizada e, independentemente do tipo, bem como a localização e o estadiamento do tumor (TNM). Nesse contexto, cinco princípios devem ser respeitados e adotados diferentemente, de acordo com o momento do tratamento e da condição de como o paciente se apresenta, antes, durante ou depois do tratamento oncológicos: 1 – prevenção de infecções; 2 – controle da dor; 3 – manutenção das funções orais; 4 – manejo das complicações orais decorrentes do tratamento oncológico; 5 – qualidade de vida.

Nesse sentido, o papel do cirurgião-dentista segundo Velloso, Caldas, Soares (2019) aborda 3 eixos, que deverão ser trabalhados, e SEMPRE respeitados, dentro de equipes multiprofissional, interdisciplinar e, principalmente, transdisciplinar. Isso significa não apenas fazer parte, mas discutir cada caso clínico nas tomadas de decisões.

O primeiro eixo: diagnosticar a partir do conhecimento e da educação continuada, evitando diagnóstico tardio, prevenindo infecções, no controle da dor e, tomando decisões no salvar ou não salvar o dente. Pode ser considerada a etapa dos desafios, para paciente e para profissional.

O segundo eixo: diminuindo riscos de infecção, removendo focos, lembrando que a condição bucal desse paciente poderá interferir no tratamento oncológico e vice-versa.

O terceiro eixo: caracterizado pelo tratamento das complicações decorrentes do tratamento oncológico, gerando qualidade de vida, reabilitando esses pacientes dentro do novo contexto clínico, nas limitações da doença e das toxicidades decorrentes do tratamento.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, Brasil, 2020), a sobrevivência do câncer começa no momento do diagnóstico, se estende pós-tratamento e pós-reabilitação, incluindo o gerenciamento de todas as toxicidades relacionadas à terapia. O itinerário vivenciado pelos pacientes e seus cuidados incluem: diagnóstico tratamento, reabilitação, sobrevivência, cuidados paliativos e no final da vida.



ILUSTRAÇÃO 2 – *Paciente em cuidados paliativos*

FORTE: Programa ERO/UFPB

As principais opções de tratamento para o câncer de boca e orofaringe são: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia-alvo, imunoterapia e tratamento paliativo, que podem ser realizados isoladamente ou em combinação, dependendo do estágio e da localização do tumor.

#### TOXICIDADES DECORRENTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO NA CAVIDADE ORAL

Avanços recentes geraram mudanças na incidência, na natureza e na gravidade dessas complicações orais. Embora algumas dessas toxicidades possam ser reduzidas, algumas são inevitáveis. Entretanto, à medida em que aumenta o número de sobreviventes, facilita o reconhecimento e a prevenção dessas toxicidades, garantindo uma melhor condição bucal e qualidade de vida. É extremamente importante que o oncologista esteja ciente dessas complicações, para que as medidas possam ser implan-

tadas em tempo hábil, no sentido em que se observa que aproximadamente 80% das toxicidades decorrentes do tratamento oncológico, indiferentemente ao tipo e localização do tumor, estão na cavidade oral (EPSTEIN *et al.*, 2012).

Essas toxicidades decorrentes do tratamento oncológico servem de barômetro, juntamente à avaliação da eficácia de um determinado tratamento, representando um aspecto importante da análise do resultado terapêutico. Entre os critérios mais utilizados por pesquisadores clínicos estão os Critérios Comuns de Toxicidade (Common Toxicity Criteria), desenvolvidos pelo National Cancer Institute (NCI), em que T1 corresponde à toxicidade leve; T4 corresponde à necessidade de internação hospitalar; T5 corresponde a óbito (SAAD; HOFF; CARNELÓS, 2002).

Na equipe multiprofissional, o cirurgião de cabeça e pescoço é o primeiro profissional que o paciente deverá ser encaminhado após o diagnóstico do câncer, ele será o profissional-chave na administração de todo tratamento. Observa-se a cirurgia nos casos do câncer oral a principal modalidade terapêutica – 60% dos casos são cirúrgicos e 90% dos pacientes oncológicos são submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico.

Como objetivos da cirurgia, há: tratamento curativo (local e regional); reconstrução e reabilitação (durante o procedimento cirúrgico, faz-se a reconstrução através de enxertos ou mesmo prótese buco-maxilo-facial); tratamento paliativo (não curativo); tratamento profilático (esvaziamento cervical para evitar risco de metástase).

Atualmente, o protocolo utilizado na doença loco-regional avançada ressecável do câncer de boca é: cirurgia + radioterapia + quimioterapia (na maioria dos casos).

Quanto às modalidades de tratamento, podemos ter: adjuvante (após a cirurgia, para aumentar as chances de CURA); neoadjuvante (antes do tratamento curativo; definitivo ou curativo-exclusivamente, com intenção de CURA); paliativo (controle dos sintomas, em alguns casos há aumento de sobrevida).

## PLANEJAMENTO PARA CUIDADOS: RADIOTERAPIA/ QUIMIOTERAPIA

Para realizar o planejamento do tratamento odontológico de pacientes com câncer oral ou qualquer tipo ou localização de

câncer, é necessário conhecer. Conhecer onde estamos, se antes, durante ou depois do tratamento; conhecer o paciente; conhecer as suas limitações e as suas necessidades, bem como o processo do tratamento oncológico, o itinerário do paciente e do tratamento, pois só assim poderemos nos posicionar assertivamente nas nossas tomadas de decisões.

A radioterapia é, depois da cirurgia, a principal modalidade terapêutica para pacientes com câncer Oral. São ondas eletromagnéticas ou corpusculares que carregam energia e interagem com as células cancerígenas, que podem acontecer de forma direta, quando a energia de radiação age diretamente no seu DNA, ou indireta, quando a radiação interage com a água, localizada no citoplasma das células, produzindo radicais livres. A morte celular pode ocorrer nesse contexto por variados mecanismos, desde a inativação de sistemas vitais para a célula até a sua incapacidade de reprodução. As células neoplásicas são mais sensíveis às radiações, uma vez que a sua atividade mitótica é superior às normais. Isso explica a escolha da terapia, no entanto, vale a pena ressaltar que a dose necessária de radiação depende de diversos fatores, tais como a sensibilidade do tumor à radiação, grau de malignidade, topografia e oxigenação, assim como a qualidade e a quantidade da radiação e o tempo total em que ela é administrada, o que, por vezes, pode ultrapassar a tolerância dos tecidos normais adjacente – são o que chamamos de “Constrains” doses limites de dosimetria (FREGNANI; ARANHA; MORAES, 2016).

A radioterapia pode ser usada nos estágios iniciais do câncer ou até mesmo depois que ele começou a se espalhar (metástase). Pode ser usada para: curar o câncer completamente (radioterapia curativa); tornar outros tratamentos mais eficazes (por exemplo, pode ser combinado com quimioterapia ou usado antes da cirurgia – radioterapia neoadjuvante); reduzir o risco de o câncer voltar após a cirurgia (radioterapia adjuvante); aliviar os sintomas, se a cura não for possível (radioterapia paliativa).

A radioterapia curativa é utilizada através de fracionamento convencional. Esse tratamento consiste em uma dose total de 65 a 72 Gy de radiação, em frações diárias (ou seja: uma série de tratamentos) de 1,8 a 2 Gy. Essas frações são dadas durante um período de 7 semanas, 5 dias por semana.



Existe radioterapia de alta precisão, que utiliza aceleradores de Raio X controlados por computador, que entrega com precisão doses em áreas específicas do tumor, permitindo que as doses sejam focadas nas regiões dentro do tumor, diminuindo os danos as estruturas adjacentes, ou seja, respeitando os *constraints* de doses. Por isso, é interessante saber se o equipamento é: convencional (gera grandes margens ao redor do volume alvo); conformacional (uso de imagens tomográficas para delinear o volume alvo); IMRT (melhora na entrega da dose com modulação da fluência dos fótons) (PALMIER *et al.*, 2017).

A Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe (IMRT), otimiza a distribuição da dose, diminuindo-a nas estruturas adjacentes e preservando nesses tecidos toxicidades ou minimizando esses efeitos.

A radioterapia de cabeça e pescoço leva à redução da vascularidade e da tensão de oxigênio dos tecidos moles e duros. Entre as alterações destrutivas mais comuns nos pacientes submetidos à irradiação, estão os danos ao esmalte, à dentina e à junção esmalte-dentina (JDE), bem como alterações na polpa dentária. Além disso, há alterações cariosas potencializadas por mudanças na quantidade e na composição da saliva, distúrbios disgestivos e microbioma oral (MICHALAK *et al.*, 2019).

### ILUSTRAÇÃO 3 – Delaminação do esmalte



FONTE: Programa ERO/UFPB



Como um dos efeitos adversos da radioterapia na dentição, observa-se a delaminação do esmalte, o amolecimento da dentina, a fratura dentária e a cárie de radiação (incluindo lesões atípicas em bordas incisais e pontas de cúspides) (PAÇMIER *et al.*, 2017). Tais efeitos são altamente mutilantes para o paciente oncológico de cabeça e pescoço, e suas repercussões negativas na qualidade de vida do indivíduo permanecem tatuadas na alma, mesmo após uma cura do câncer.

Não se sabe qual a etiologia das reações dentárias à radioterapia, mas dados recentes indicam que, durante a transferência radiotiva de calor para a estrutura coronária, o pico de absorção de calor na coroa dentária ocorre no terço mais interno do esmalte dentário, relativamente rico em matéria orgânica (NIU *et al.*, 2016). O terço mais interno do esmalte apresenta o maior nível de elasticidade do esmalte (SHEN *et al.*, 2020) e promove proteção contra delaminação (CHAI *et al.*, 2009). Quando se aquece o esmalte, a matéria orgânica é o primeiro componente sólido a ser destruído (LIESHOUT; BOTS, 2014). Neste contexto, a suscetibilidade da camada interna do esmalte aos efeitos da transferência de energia por radiação parece ser um fator importante na etiologia da delaminação e, posteriormente, da cárie de radiação.

Quanto à teoria da cárie de radiação ter como fator etiológico apenas a hipossalivação, estudos realizados por Walker *et al.* (2001) fazem uma relação com a Síndrome de Sjögren, em que nesses casos a localização e a progressão da cárie dentária sejam bastante semelhantes, mas não acontece a delaminação do esmalte e a descoloração marrom, que acontece nos dentes dos pacientes submetidos à radioterapia.

Segundo Cunha *et al.* (2020), existe o efeito da radioterapia na atividade enzimática da dentina, obliterando túbulos dentinários e, na fragmentação das fibras colágenas, tornando essas lesões mais agressivas.

No tecido conjuntivo pulpar, observa-se alterações na microcirculação e na atividade sensorial, causando hipóxia nas fibras delta A, que são mais sensíveis ao oxigênio, como também diminuição da sensibilidade, afetando o número e o metabolismo dos odontoblastos, gerando fragilidade e atrofia, que podem levar a uma perda progressiva da vitalidade pulpar (GUPTA *et al.*, 2018), bem como ao enfraquecimento das fibras de Sharpey, facilitando a ocorrência de traumas e de infecções (KUDKULI *et al.*, 2020).



Toxicidades da radioterapia podem ocorrer em glândulas salivares que estão incluídas nos campos de radiação. Efeitos reversíveis podem ocorrer em doses de 20 a 30 Gy, efeitos irreversíveis ocorrem em doses totais maiores de 50 Gy, resultando em alterações inflamatórias e degenerativas das células acinares, em alteração do epitélio e em fibrose do tecido conjuntivo (MICHALAK, *et al.*, 2019).

A diminuição efetiva da quantidade do fluxo salivar é denominada hipossalivação, enquanto a xerostomia é a sensação relatada pelo paciente de boca seca, como consequência ou não da diminuição da função das glândulas salivares, com alterações tanto na quantidade quanto na qualidade da saliva, gerando mudanças nas propriedades imunológicas e no pH da saliva pós-radioterapia, fatores que interferem na remineralização (KELBASSA *et al.*, 2006).

Sem os efeitos de lubrificação de saliva, tecidos intrabucais podem se tornar friáveis e susceptíveis à irritação e à inflamação, e as próteses dentárias são muitas vezes mal toleradas. Sequelas da hipossalivação também incluem eritema dos tecidos moles bucais, língua fissurada e ressecada, mudanças na microflora bucal para organismos cariogênicos, resultando em cárie dentária, doença periodontal e infecções fúngicas (ALVES *et al.*, 2020).

As complicações bucais da radioterapia na região de cabeça e pescoço, também ocorrem na mucosa oral, nos ossos na articulação temporo-mandibular e nos músculos da mastigação. Essas toxicidades podem ocorrer durante o tratamento e/ou anos após o término. Os efeitos e os sintomas agudos mais presentes são a mucosite, a disfagia, a presença de infecções oportunistas, como candidíase, a xerostomia, a disgeusia e o emagrecimento (FREITAS, 2011). Como efeitos tardios, destacam-se as cáries de radiação, o trismo, as ulcerações de pele e/ou mucosa, as infecções, a necrose de cartilagens, as fístulas, as alterações na audição e na visão, as alterações hormonais, o edema da face e do pescoço, a dor, e a osteorradionecrose (NIEHOFF *et al.*, 2008).

A mucosite pode ser definida como uma reação inflamatória por exposição a agentes quimioterápicos ou radiação ionizante (SANTOS; FERNANDES, 2006). No tratamento com radioterapia e com quimioterapia, as células epiteliais reparam-se em proporção insuficiente à descamação do epitélio, devido à redução de células da camada basal. Dessa maneira, a superfície da mucosa torna-se delgada e ulcerada, provocando um processo inflamatório (GARDEN,



2003). Clinicamente, a mucosite se apresenta com vários sintomas complexos. Ela começa com uma vermelhidão sintomática e eritema e progride através de manchas brancas solitárias descamativas, dolorosas, ao entrar em contato com pressão. Depois disso, grandes lesões pseudomembranosas dolorosas e contíguas desenvolvem-se, associadas à disfagia e à diminuição da ingestão oral. A mucosa não queratinizada é a mais afetada (KUMAR; SRINIVASAN, 2018).

O sintoma mais comum da mucosite é a dor, que afeta significativamente a nutrição, o tratamento bucal e a qualidade de vida. Medidas adequadas de higiene bucal reduzem significativamente essa condição (KUMAR; SRINIVASAN, 2018).

Alterações como mucosite, atrofia das mucosas bucais, hipossalivação e perda de sabor resultam na mudança da dieta para alimentos pegajosos, macios e ricos em carboidratos. Juntamente a uma ingestão muito frequente, esta dieta vai promover o aparecimento de cárie (KIELBASSA *et al.*, 2006).

Segundo Specht (2002), a cárie de radiação pode evoluir rapidamente, de forma agressiva, sendo difícil de ser controlada. Orientação dietética e instrução de higiene bucal são medidas preventivas que devem ser promovidas.

A perda do paladar está relacionada à hipossalivação, pois a redução do fluxo salivar inibe o transporte e a solubilização de estimulantes gustativos, assim, leva à diminuição de estímulos e reduz a excitabilidade das papilas gustativas ((KIELBASSA *et al.*, 2006).

Pacientes com câncer oral são susceptíveis a infecções oportunistas na cavidade bucal e na orofaringe, em consequência da diminuição do fluxo salivar associada à imunossupressão, provocada pelo tratamento oncológico ou pelo estado debilitante dos mesmos (LASHOF *et al.*, 2004). Pacientes irradiados apresentam maior predisposição à candidose, devido à uma atividade fagocítica reduzida dos granulócitos salivares contra estes microrganismos (UETA *et al.*, 1993).

A candidose se manifesta clinicamente pela presença de placas brancas removíveis a raspagem, podendo apresentar-se tanto em suas formas pseudomembranosa e eritematosa. Os pacientes queixam-se de dor e/ou sensação de queimação (ALVES *et al.*, 2020). A manutenção da saúde bucal e o acompanhamento odontológico regular podem reduzir e prevenir de forma considerável a ocorrência dessa condição (FREITAS *et al.*, 2011).



O trismo é outra alteração causada pela terapia antineoplásica, e é definido como a grave restrição da abertura bucal (GOLDSSTEIN *et al.*, 1999). Ocorre com maior frequência em pacientes com tumores na faringe, em áreas retromolares e em regiões posteriores do palato. A articulação temporomandibular e os músculos mastigatórios, quando inseridos no campo de radiação, acarretam edema, destruição celular e fibrose da musculatura mastigatória (RODRIGUEZ, 1996). O trismo provoca um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, pois a limitação da abertura bucal dificulta a alimentação, a fonação, o exame odontológico e o seu tratamento, bem como compromete a higienização e causa intenso desconforto (SALAZAR *et al.*, 2008).

A radiação também resulta em danos irreversíveis ao osso, tornando-o hipóxico, hipocelular e hipovascularizado. A osteorradionecrose é resultado do osso não cicatrizado que necrosa, com ou sem a presença de infecções. O quadro clínico é caracterizado por dor, sequestros ósseos, formação de fístula, ulceração da pele com exposição da cortical e fraturas patológicas (LIMA *et al.*, 2001). A mandíbula é mais afetada que a maxila. O diagnóstico é com base em avaliação clínica e radiográfica, com a presença de áreas de reabsorção óssea e de neoformação (CARDOSO *et al.*, 2005). Os fatores de risco associados a osteorradionecrose (ORN) são o tratamento odontológico invasivo antes e depois da irradiação (SPECHT, 2002).

## QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia tem como princípio agir por destruição das células que estão se multiplicando. Existe uma destruição maior na quantidade de clones a cada aplicação. Para o câncer oral, é administrada na maioria dos casos a terapia neoadjuvante (combinada à radioterapia), para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia. Devido a dor e sofrimento gerados, a quimioterapia parece receber status de doença (EPSTEIN, *et al.* 2012).

Os tratamentos do câncer oral envolvendo a radioterapia e/ou uso de quimioterápicos com fármacos antirreabsortivos/antiangiogênicos, somado a fatores locais e/ou sistêmicos podem determinar o aparecimento de quadros clínicos osteorradionecrose/osteonecrose dos maxilares.

À medida que a população de sobreviventes ao câncer aumenta, torna-se cada vez mais importante para os profissionais de

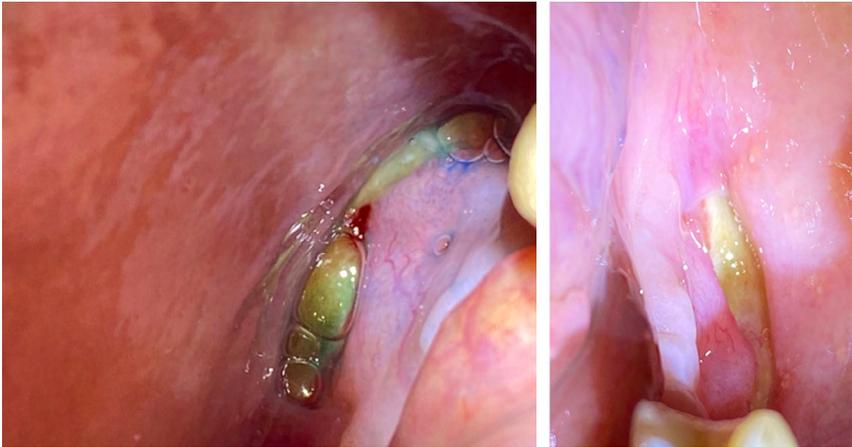


saúde compreender e gerenciar as complicações tardias relacionadas ao tratamento.

Os bisfosfonatos, uma das drogas utilizadas na quimioterapia, são drogas análogas do pirofosfatos endógeno, que atuam direta ou indiretamente nos osteoclastos e osteoblastos, resultando na diminuição do Turn Over ósseo (remodelação óssea), diminuindo a quantidade e a forma dos osteoclastos. Eles apresentam concomitantemente efeitos inibitório sobre os mediadores da inflamação com influência na angiogênese, bem como no tecido epitelial, gerando retardo no processo de cicatrização. A angiogênese é uma etapa crucial no crescimento do tumor, na progressão e na metástase, por isso o papel dos antiangiogênicos na quimioterapia, interferindo na progressão da doença (MURPHY; DENG, 2015; SAMPAIO; VELOSO; BARBOSA, 2010).

Alguns fatores locais e gerais podem predispor a aparecimento da doença. Entre os **fatores locais**: procedimentos odontológicos invasivos (exodontia, implantes etc.); presença de inflamação/infecção (dentes e periodonto); trauma. Entre os **fatores gerais**: sexo; idade; estilo de vida (álcool, tabaco etc.); sistema imunológico; alterações genéticas; comorbidades (diabetes, artrite reumatoide etc.).

#### ILUSTRAÇÕES 4 e 5 – Osteonecrose por Bisfosfonato



FONTE: ERO/UFPB



Existe uma diferença entre a osteorradionecrose (ORN) e a osteonecrose (MRONJ). Apesar de clinicamente semelhantes, ambas caracterizadas pela exposição de osso necrótico, existem diferenças relacionadas ao paciente acometido, que dizem respeito à etiologia e à patogênese. Enquanto a ORN é gerada pelo tratamento de radioterapia do câncer de cabeça e pescoço, a MRONJ, é induzida por medicações antirreabsortivas (bisfosfonatos/Denosumab) e antiangiogênicos (bevacizumab, sunitinib etc.), precritos na quimioterapia de tumores malignos, nas metástases ósseas e na osteoporose.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir de tudo o que foi comentado anteriormente, observa-se que o câncer não é uma doença única. Cada tipo de tumor, em cada indivíduo, tem, como nós, uma identidade particular, que exige tratamentos diferentes para cada pessoa. Cada tipo de câncer tem diferente subtipos, que podem se comportar de maneiras diferentes, como nossa personalidade, por isso não existe um medicamento único que seja capaz de combater todos os tipos da doença. É preciso, por fim, nunca esquecer de acrescentar o respeito e o amor ao paciente em todas as fases do tratamento.



Sumário



Início do capítulo



próximo capítulo



capítulo anterior

### REFERÊNCIAS

- ALVES, P. C.; MINAYO, M. C. S. **Saúde e doença**: um olhar antropológico (online). Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1994. 174 p.
- ALVES, Y. B. *et al.* Impact of radiotherapy to the head and neck region on the oral condition. **Research, society and development**, v. 9, n. 10, e3299108753, 2020.
- CARDOSO, M. F. A. *et al.* Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. **Rev. Radiol. Bras.** v. 38, n. 2, 2005.
- CHAI, Herzl *et al.* Remarkable resilience of teeth. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 106, n. 18, p. 7289-7293, 2009.

CUNHA, S. R. B. *et al.* Effects of different radiation doses on the microhardness, superficial morphology, and mineral components of human enamel. **archives of oral biology**, v. 80, p. 130-135, ago. 2017.

CUNHA, S, R. *et al.* In vivo and in vitro radiotherapy increased dentin enzymatic activity. **J. of dentistry** 100(2020) 103429.

EPSTEIN, J. B. *et al.* Oral Complications of Cancer and cancer therapy:from cancer Treatment to Survivorship .**CA CANCER J CLIN** 2012;62:400–422.

FREITAS, D. A. *et al.* Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. **Revista CEFAC**, Campinas, v. 13, n. 6, p. 1103-1108, 2011.

FREGNANI, E. R.; ARANHA, A. C. C.; MORAES, F. Y. The challenges of the dental treatment plan pre and post head and neck radiotherapy. In: **Comparative effectiveness research**; ISBN:978-63483-315-7, 2016. p.1-29.

GARDEN, A. Mucositis: current management and investigations. **Semin Radiat. Oncol.**, Philadelphia, v.13, n.3, p.267-273, julho 2003.

GONÇALVES, L. M. N. *et al.* Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. **Journal of dentistry**, v. 42, n. 8, p. 986-992, ago. 2014.

GUPTA, N. *et al.* Dental pulp status of posterior teeth in patients with oral and oropharyngeal cancer treated with radiotherapy. 1– year follow up. **JOE**, v. 44, n.4, April, 2018.

INCA – **Instituto Nacional do Câncer**. Disponível em: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). 2020. Acesso: 20 jan. 2021.

KIELBASSA, A.M. *et al.* Radiation-related damage to dentition. **Lancet Oncol.** 2006; 7: 326-35.

KUDKULI, J. *et al.* Desmineralization of tooth enamel following radiation therapy: An invitro microstructure and microhardness analysis. **J. Can. Res. Ther.**, v.16, p. 612-618, 2020.

KUMAR, V. V.; SRINIVASAN, M. Masticatory efficiency of implant-supported removable partial dental prostheses in patients with free fibula flap reconstructed mandibles: A split-mouth, observational study. **Clin. Oral Implants Res.**, Copenhagen, v. 29, n. 8, p. 855-863, 2018.

LASHOF, A. M. L. O. *et al.* An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis. **Eur J Cancer, Oxford**, v. 40, n. 9, p. 1314-1319, 2004.

LIESHOUT, H. F. J.; BOTS, C. P. The effect of radiotherapy on dental hard tissue-a systematic review. **Clin. Oral Invest.** (2014) 18:17-24.



LIMA, A. A. S. D. *et al.* Radioterapia de neoplasias malignas na região da cabeça e pescoço-o que o cirurgião-dentista precisa saber. **Rev. Odonto Ciência**, Porto Alegre, v. 16, n. 33, p. 156-65, 2001.

MICHALAK, P. *et al.* Dental complications of radiotherapy: clinical picture, diagnostics, treatment. A review of the literature. **J. Stoma**, v. 72. n. 5, p. 234-240, 2019.

MONTENEGRO, L. A. S.; VELOSO, H. H. P.; CUNHA, P. A. S. M. A. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogênico do câncer oral e da orofaringe. **ROBRAC**, v. 23, n. 67, 2014.

MURPHY, B. A.; DENG, J. Advances in supportive care for late effects of head and neck cancer. **J. of clinical oncology**, v. 33, n. 29. oct., 2015.

NIEHOFF, P. *et al.* Brachytherapy irradiation of the jaw—as a new experimental model of radiogenic bone damage. **J Craniomaxillofac Surg**, Stuttgart, v. 36, n.4, p. 203-209, 2008.

NIU, L. *et al.* Heat Transfer Behavior across the Dentino-Enamel Junction in the Human Tooth. **PLoS ONE** v.11, n.911: e0158233, 2016.

PALMIER, N. R. *et al.* Radiation-related caries assessment through the international caries detection and assessment system and the post-radiation dental index. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 124, n. 6, p. 542-547, 2017.

PRIETO, L. *et al.* A Representação Social do Câncer bucal para os profissionais de saúde e seus pacientes. **Rev. Odontol. Unesp**. 2005; v. 34, n. 4, p. 185-191.

RODRIGUEZ, C. S. Programmed Instruction: Cancer therapy: Associated Late Effects. **Cancer nurs**, New York, v. 19, p. 320-328, 1996.

SAAD, E. D.; HOFF, P. M.; CARNELÓS, R. P. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional do câncer nos Estados Unidos. **Revista brasileira de cancerologia**, 2002, v. 48, n.1.63-96.

SALAZAR, M. *et al.* Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista: revisão da literatura. **Odonto**, São Bernardo do Campo, v. 16, n. 31, p. 62-68, 2008.

SAMPAIO, F. C.; VELOSO, H. H. P.; BARBOSA, D. N. Mecanismos de Ação dos Bisfosfonats e sua influência no Tratamento Endodôntico, **Rev. Fac. Odontol.** Porto Alegre, v. 51, n. 1, p. 31-38, jan/abr., 2010.

SANTOS, P.S.S.; FERNANDES, K.S. Complicações bucais da quimioterapia. **Prática hospitalar**, São Paulo, v. 44, p. 29-31, 2006.



SHEN, Lu *et al.* Deformation behavior of normal human enamel: A study by nanoindentation. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, v. 108, p. 103799, 2020.

SPECHT, L. Oral complications in the head and neck radiation patient: introduction and scope of the problem. **Support care cancer**, Berlin, v.10, p. 36-39, 2002.

VELO, M. M. A. C. *et al.* Radiotherapy alters the composition, structural and mechanical properties of root dentin in vitro. **Clinical oral investigations**, v. 22, n. 8, p.2871-2878, 11 fev. 2018.

VELOSO, H. H. P.; CALDAS, J. M. P.; SOARES, M. S. M. **Tratamento multidisciplinar em pacientes oncológicos**, ed. Mídia Gráfica e Editora-João Pessoa, 2019. 292 p.

VELOSO, H. H. P.; CALDAS, J. M. P. Exercício da Saúde Pública através da reabilitação Oral na Oncologia. In: **Tratamento multidisciplinar em pacientes oncológicos**. p. 89-104, 2019.

WALKER M. *P. et al.* Impact of radiotherapy dose on dentition break in dentition in head and neck cancer patients, author manuscrito. **Pract. Radiat. Oncol.** v. 1, n. 3, p. 142-148, 2001.

Sumário



Início do capítulo

próximo capítulo

capítulo anterior

## A RELAÇÃO DO CIRURGIÃO BUCO MAXILO FACIAL E O CÂNCER ORAL

ANA CLÁUDIA AMORIM GOMES  
EMANUEL DIAS DE OLIVEIRA E SILVA  
ALLAN VINICIUS MARTINS-DE-BARROS  
BRUNO DE MACEDO SANTANA

A cirurgia buco maxilo facial é a especialidade da Odontologia que tem como objetivo o diagnóstico e o tratamento cirúrgico e/ou coadjuvante de patologias, injúrias traumáticas e anomalias congênitas ou adquiridas do sistema estomatognático e estruturas crânio-faciais associadas. As áreas de competência para atuação do especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco maxilo facial incluem: anestesiologia, biópsia de lesões; tratamento de infecções; erupção cirúrgica, reimplante e transplantes de dentes; cirurgia pré-protética; cirurgia pré e pós-ortodôntica; cirurgia ortognática; tratamento cirúrgico dos cistos; de doenças das glândulas salivares; das doenças de articulação temporomandibular, de lesões de origem traumática na região buco maxilo facial; de más formações congênitas ou adquiridas dos maxilares, dos tumores benignos da cavidade oral; dos tumores malignos da cavidade oral, atuando de maneira integrada em equipe multiprofissional de oncologia; de distúrbios neurológicos, com manifestação maxilofacial, em colaboração com neurologista ou neurocirurgião; remoção cirúrgica de corpos estranhos; e, das afecções radiculares e perirradiculares (CFO, 2012).

Embora, o livro em questão trata das questões relacionadas ao câncer oral e suas repercussões, no capítulo presente é importante frisar que na constituição das regiões de domínio do cirurgião



buco maxilo facial têm-se todas as estruturas da face, da glabella ao osso hióide, compreendendo a cavidade nasal e seios paranasais, toda estrutura óssea, tecidos moles, glândulas salivares, e as demais estruturas anatômicas que podem constituir os tumores histológicos mais diversos e complexos em todo corpo humano. A relação do cirurgião buco maxilo facial e o câncer oral é bastante tênue, visto que, as lesões que acometem o complexo maxilofacial é de responsabilidade direta do profissional da odontologia com essa especialidade. No exercício da prática buco maxilo facial observa-se constantemente, alterações tumorais e ou neoplásicas, que representam desde uma lesão ulcerativa compatível com lesão aftosa recorrente, a um carcinoma *in situ*.

A cavidade oral também se mostra como primeiro local de manifestação de inúmeras doenças sistêmicas e autoimunes.

## O CIRURGIÃO BUCO MAXILO FACIAL NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES MALIGNAS DA BOCA

A região buco maxilo facial está entre as localizações anatômicas mais acometidas pelas neoplasias malignas. Embora sua frequência e distribuição apresentem uma variação significativa de acordo com a região geográfica, os países em desenvolvimento são os mais afetados por estas patologias (COEN *et al.*, 2018; DHANUTHAI *et al.*, 2018). A grande maioria dos tumores malignos primários desta região anatômica são neoplasias de origem epitelial, como o carcinoma espinocelular (CEC), o melanoma e os tumores de glândula salivar. Os sarcomas e linfomas são neoplasias malignas mais raras, mas que também podem ser encontradas nesta região (MONTERO; PATEL, 2015). Estima-se que cerca de 90% dos tumores da cavidade oral e da orofaringe sejam do tipo CEC, essa estatística não é exata principalmente por dois motivos: os registros normalmente relatam conjuntamente o câncer de boca com o câncer de orofaringe e a distinção entre os cânceres localizados no lábio e no interior da cavidade oral não é bem realizada. O risco de câncer de boca aumenta com a idade, especialmente entre os homens leucodermas, acima de 65 anos.

O câncer oral representa um importante problema de saúde pública, com um alto custo para os sistemas de saúde em todo o mundo. O Brasil, dentre os países Latino-Americanos, é o país com maior número de casos, com cerca de 15.000 casos novos por ano (INCA, 2019). Estes tumores afetam significativamente a qualidade



de vida dos pacientes acometidos e são uma das principais causas evitáveis de morbidade e mortalidade (VALDEZ; BRENNAN, 2018). Um dos principais fatores que contribuem para esse quadro é o diagnóstico tardio destas lesões. A detecção e o tratamento precoces podem contribuir para a redução da morbimortalidade associada ao câncer oral (NAGAO; WARNAKULASURIYA, 2020).

Como a cavidade oral é frequentemente avaliada pelo cirurgião-dentista, ao observar o aparecimento de lesões de boca e face, os pacientes são encaminhados ao cirurgião buco maxilo facial, que procura diagnosticar e tratar a patologia. Entretanto, a lesão pode apresentar-se com comportamento biológico condizente com uma neoplasia maligna, fato esse que será encaminhado ao cirurgião de cabeça e pescoço para tratamento. Porém, grande parte das neoplasias que acometem o complexo buco maxilo facial, são inicialmente biópsiadas pelo cirurgião buco, fato esse que aumenta as possibilidades de cura pela atuação rápida na obtenção do diagnóstico precoce (Ilustrações 1 e 2). É sabido que lesão que não apresenta dor, cresce de maneira silenciosa, aumentando no câncer, o prognóstico sombrio e os riscos de acometimento de amplitude que inviabiliza o tratamento e a cura do paciente.

**ILUSTRAÇÃO 1** – Aspecto clínico de carcinoma espinocelular em borda lateral posterior de língua. Note que a lesão encontra-se facilmente visível durante o exame físico.



**FONTE:** Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).



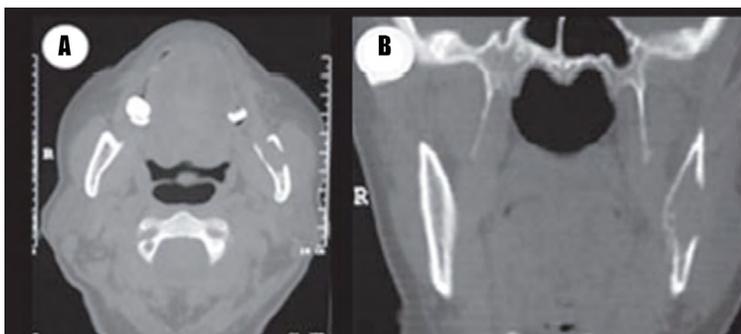
**ILUSTRAÇÃO 2** – Fragmento proveniente de biópsia incisional da lesão apresentada na Ilustração 1. O procedimento foi realizado sob anestesia local e o material foi encaminhado ao exame anatomopatológico para a confirmação do diagnóstico.



**FONTE:** Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).

Além disso, devido à capacidade de algumas lesões malignas evoluírem de maneira assintomática, podendo provocar manifestações à distância, é indispensável uma minuciosa anamnese do paciente através do conhecimento da história pregressa, avaliação clínica e de exames complementares para identificação de possíveis lesões associadas ou mesmo de metástases para a cavidade oral (Ilustrações 3 a 6).

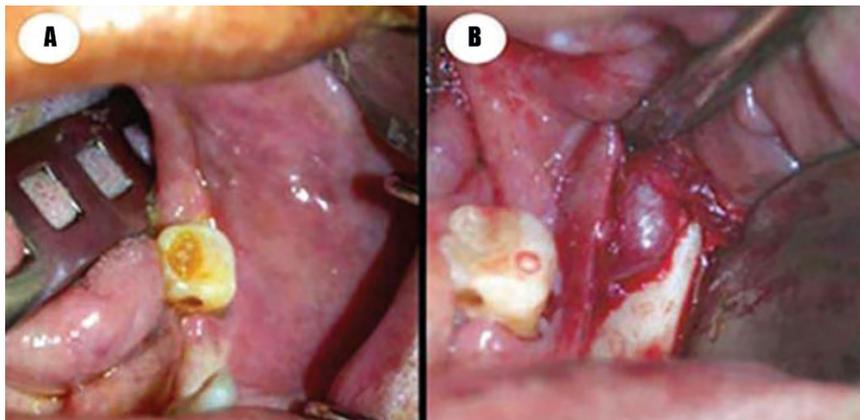
**ILUSTRAÇÃO 3** – Cortes axial (A) e coronal (B) de tomografia computadorizada de face evidenciando lesão osteolítica em região posterior de mandíbula, motivo do encaminhamento da paciente ao serviço de cirurgia buco maxilo facial.



**FONTE:** Gomes, A. C. A. et al, 2009.



**ILUSTRAÇÃO 4** – *Aspecto transoperatório do procedimento para biópsia incisional da lesão. A: Aspecto inicial antes da incisão. B: Após incisão e divulsão, mostrando a destruição da cortical vestibular e o espécime a ser biopsiado. O laudo histopatológico foi compatível com adenocarcinoma metastático.*



**FONTE:** *Gomes, A. C. A. et al ,2009.*

**ILUSTRAÇÃO 5** – *Exames radiográficos da mesma paciente apresentada nas Ilustrações 3 e 4, evidenciando lesões osteolíticas (setas) em ossos do crânio, compatíveis com disseminação metastática do adenocarcinoma.*



**FONTE:** *Gomes, A. C. A. et al ,2009.*

**ILUSTRAÇÃO 6** – Exames radiográficos da mesma paciente apresentada nas Ilustrações 3 e 4, evidenciando lesões osteolíticas bilaterais (setas) em crista iliaca, compatíveis com disseminação metastática do adenocarcinoma.



FONTE: Gomes, A. C. A. et al, 2009.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LESÕES MALIGNAS DA REGIÃO BUCO MAXILO FACIAL

É atribuição do cirurgião buco maxilo facial o tratamento de lesões benignas que acometem o sistema estomatognático e estruturas adjacentes (CFO, 2012). Algumas patologias benignas na região buco maxilo facial podem se assemelhar clinicamente ou mimetizar lesões malignas. Neoplasias benignas, processos proliferativos não neoplásicos e doenças infecciosas estão entre os diagnósticos diferenciais das neoplasias malignas da região da cabeça e do pescoço. Neste contexto, o cirurgião buco maxilo facial precisa compreender os principais aspectos clínicos e imagiológicos que diferenciam as condições malignas das benignas para conduzir de maneira adequada o processo de diagnóstico, incluindo, quando necessário, a realização de procedimentos de biópsia e a solicitação de exames complementares.

As lesões malignas usualmente apresentam crescimento rápido e progressivo, de limites irregulares ou mal definidos, com alto potencial de infiltração e destruição das estruturas adjacentes. Comprometimento funcional nos tecidos e órgãos afetados e

metástases regionais ou à distância são eventos frequentes neste tipo de patologia (WICK 2018). No entanto, algumas patologias benignas também podem ter comportamento biológico agressivo e osteodestrutivo, e mesmo os processos proliferativos não neoplásicos, que representam um grupo comum de lesões que acometem o sistema estomatognático, podem apresentar características clínicas e imaginológicas suspeitas de malignidade (Ilustrações 7 a 10) (HARMON *et al.*, 2015; GOHEL *et al.*, 2016; BAUMHOER, 2017).

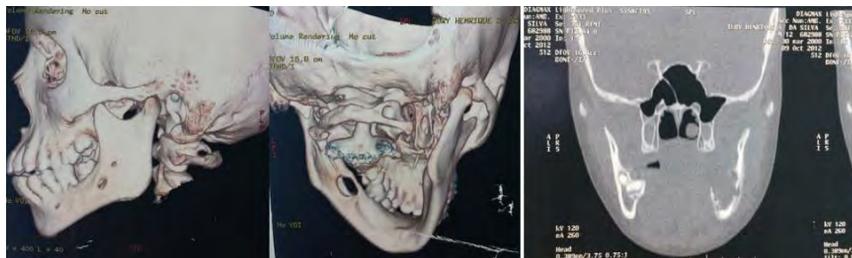
**ILUSTRAÇÃO 7** – *Aspecto clínico de lesão de coloração avermelhada com áreas de superfície ulcerada e sangramento espontâneo, localizada em região posterior de mandíbula, com tempo de evolução de aproximadamente seis meses. Após biópsia incisional, a peça foi encaminhada para o exame anatomopatológico, onde foi constatado o diagnóstico de granuloma piogênico agressivo, um processo proliferativo não neoplásico.*



**FONTE:** *Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).*

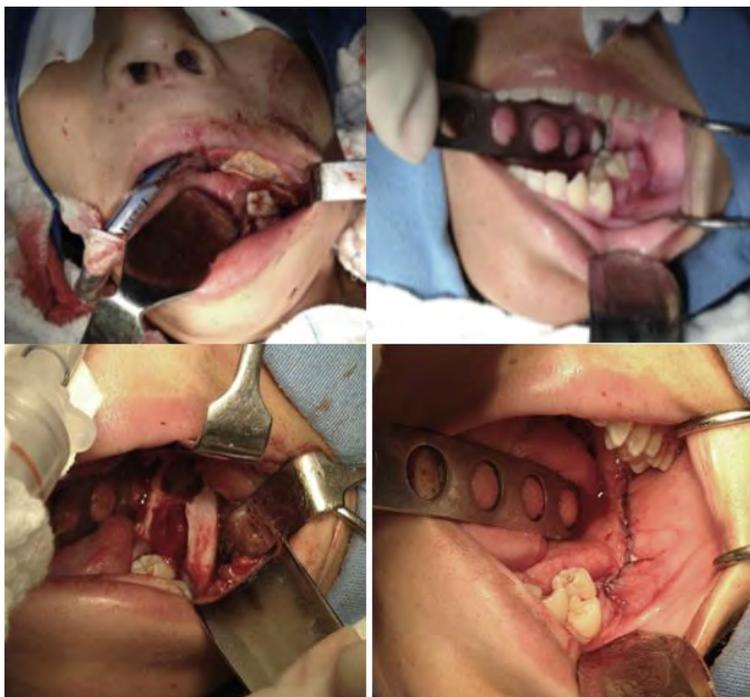
Da mesma forma, doenças infecciosas profundas causadas por agentes fúngicos e bacterianos podem apresentar sinais e sintomas bastante inespecíficos, dos quais alguns podem mimetizar lesões malignas (Ilustrações 11 e 12) (MEYER *et al.*, 2011).

**ILUSTRAÇÃO 8 – Tomografia computadorizada de face do mesmo caso de granuloma piogênico apresentado na Ilustração 7, evidenciando lesão hipodensa, infiltrativa, osteodestrutiva e de contornos irregulares em corpo mandibular.**



**FONTE:** Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).

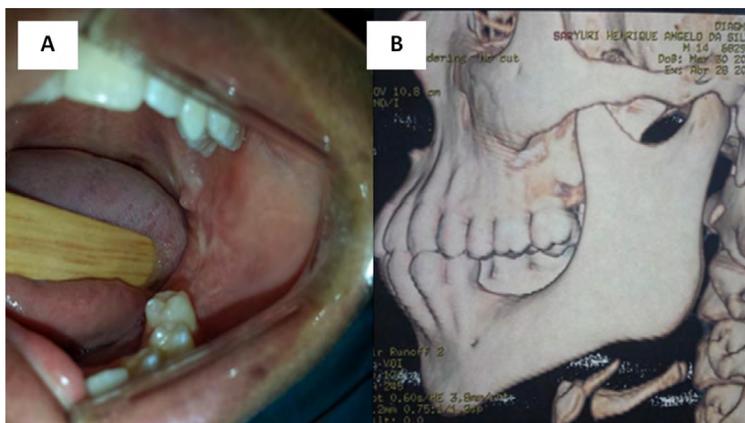
**ILUSTRAÇÃO 9 – Aspecto trans-operatório do caso ilustrado nas Ilustrações 7 e 8, onde foi realizada enucleação completa da lesão sob anestesia geral, após terapia esclerosante com sulfato de bleomicina e embolização dos vasos que levavam suprimento sanguíneo à lesão.**



**FONTE:** Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).



**ILUSTRAÇÃO 10** – Aspecto clínico (A) e tomográfico (B) do paciente após 18 meses do tratamento cirúrgico do granuloma piogênico. O mesmo encontra-se sem queixas e sem sinais ou sintomas sugestivos de recidiva.



**FONTE:** Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).

**ILUSTRAÇÃO 11** – Aspecto clínico de lesão caracterizada por aumento de volume com presença de múltiplas fistulas em fundo de vestibulo maxilar direito, associadas a mobilidade e sensibilidade ao toque em dentes superiores. Após extensa investigação por meio de exames anatomopatológicos e microbiológicos, chegou-se ao diagnóstico de actinomicose (infecção por bactérias do tipo *Actinomyces spp.*).



**FONTE:** Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).

**ILUSTRAÇÃO 12** – Exame de imagem do caso ilustrado na Ilustração 11. Cortes axial e coronal de tomografia computadorizada de face, mostrando extensa destruição óssea, de limites irregulares e mal definidos, acometendo todo o osso maxilar direito, seio maxilar direito, fossa nasal e assoalho da órbita.



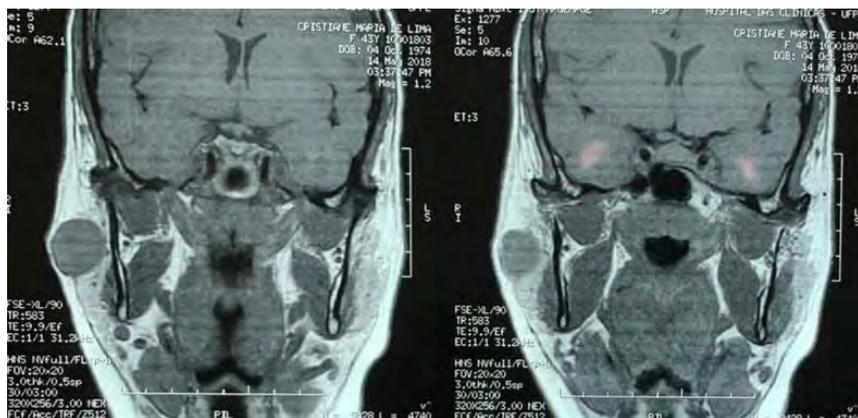
**FONTE:** Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).

As neoplasias de glândula salivar representam outro grupo de lesões onde o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas é desafiador. Estas patologias representam um grupo extremamente heterogêneo de lesões, que são classificadas com base em sua morfologia e podem ser originadas a partir das glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) ou das glândulas salivares menores, dispersas na camada submucosa do trato aerodigestivo superior (DAY *et al.*, 2004). Neoplasias de glândulas salivares são raras e, em sua maioria, benignas. No entanto, distinguir as lesões benignas das lesões malignas apenas através do exame clínico e dos exames de imagem não é possível na maioria das vezes (Ilustração 13). Nestes casos, a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) é uma ferramenta útil e que pode ser usada para direcionar a equipe mais adequada para execução do seu tratamento (DAY *et al.*, 2004; CARLSON; SCHLIEVE, 2019).

O diagnóstico de algumas patologias da região buco maxilo facial podem representar verdadeiros desafios, tanto para o cirurgião quanto para o patologista. Nestes casos, mesmo o exame histopatológico de rotina pode ter resultados limitados, sendo

necessário lançar mão de técnicas especiais de coloração (histoquímica), ou mesmo de imunohistoquímica para determinar a histogênese e chegar ao diagnóstico da lesão. Portanto, a atuação de uma equipe multiprofissional e especializada é essencial para o correto diagnóstico e manejo adequado de cada caso.

**ILUSTRAÇÃO 13** – *Ressonância magnética da região da face evidenciando lesão circunscrita de contornos bem definidos e de crescimento lento no interior da glândula parótida direita. Após a análise histopatológica, a lesão foi diagnosticada como um carcinoma adenóide cístico (CAC), uma neoplasia maligna de glândula salivar. O único sinal clínico indicativo de malignidade, era a presença de dor espontânea, comum no CAC.*



**FONTE:** *Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).*

## A CIRURGIA BUCO MAXILO FACIAL NA RECONSTRUÇÃO DOS DEFEITOS FACIAIS PROVENIENTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

O tratamento cirúrgico de eleição para lesões malignas da região buco maxilo facial é radical (SHANTI; O'MALLEY JR, 2018) e envolve amplas margens de segurança de tecidos saudios. Frequentemente, este tratamento é mutilador e resulta em defeitos faciais importantes, com prejuízo à função mastigatória, fala e deglutição. Além disso, devido à complexidade anatômica da região da boca e da face, o tratamento cirúrgico de tumores localizados nestas regiões frequentemente provoca lesão em nervos sensiti-



vos (ex.: nervo trigêmeo) ou motores (ex.: nervo facial) (GOMES *et al.*, 2019). Tais consequências funcionais, estéticas e psicossociais impactam negativamente no bem-estar e na qualidade de vida dos pacientes oncológicos (BARROS *et al.*, 2020; VALDEZ; BRENNAN, 2018). A reconstrução das deformidades adquiridas da face é de competência do cirurgião buco maxilo facial.

Idealmente, o restabelecimento funcional e estético devem ser as principais metas do tratamento reconstrutivo dos defeitos da boca e da face. Várias técnicas de reconstrução cirúrgica estão disponíveis para esta finalidade (HANASONO; HOFSTEDÉ, 2013). O planejamento do tratamento reconstrutivo deve ser integrado ao planejamento da ressecção do tumor e, portanto, a atuação conjunta da Cirurgia Buco maxilo facial e da Cirurgia de Cabeça e Pescoço neste processo é fundamental.

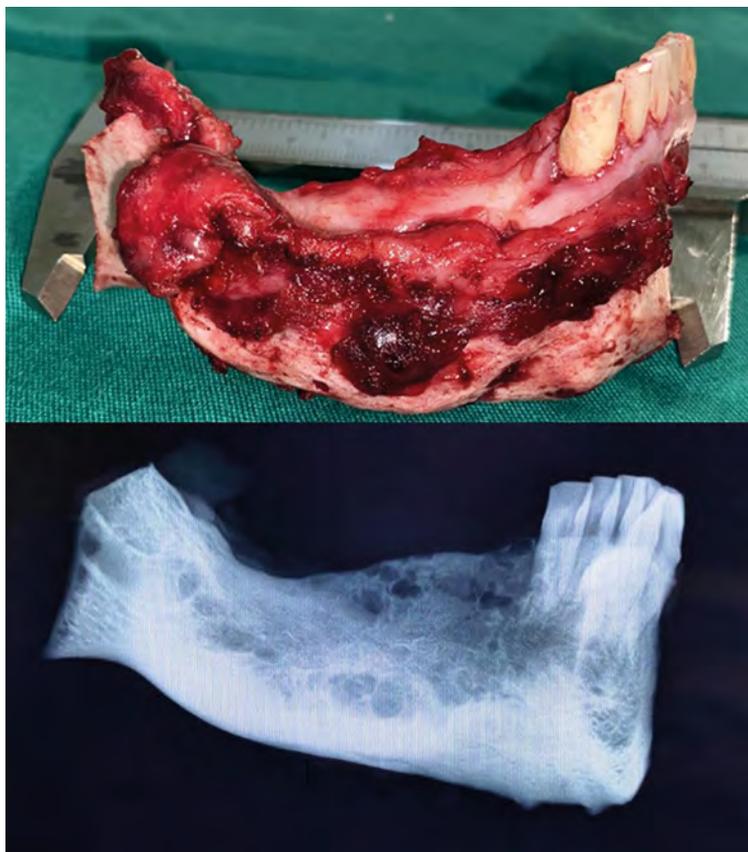
Devido ao seu comportamento agressivo e potencial de infiltração em tecidos adjacentes, os defeitos provenientes do tratamento oncocirúrgico são complexos e os cirurgiões podem lançar mão de técnicas de retalho, enxertia de tecidos moles e/ou de tecidos duros, distração osteogênica e material de fixação óssea (ex.: placas de titânio) para sua reconstrução (KAKARALA *et al.*, 2018).

Os defeitos mandibulares estão entre os mais desafiadores, tendo em vista que a mandíbula é uma estrutura tridimensional complexa, de fundamental importância para estética e função facial, além de representar o único osso móvel da face que sofre a ação de músculos de força e ações diferentes. Ressecções mandibulares extensas podem comprometer a continuidade da mandíbula, gerando defeitos mandibulares segmentares, que têm o potencial de causar severo comprometimento do contorno facial, da oclusão e prejuízo às inserções da musculatura da mastigação, da língua e dos músculos suprahióideos (Ilustração 14) (BAK *et al.*, 2010; KUMAR *et al.*, 2016). Nestes casos, é indicada a instalação imediata de uma placa de titânio de perfil 2.4mm (placa de reconstrução) para possibilitar um suporte adequado à musculatura e permitir a manutenção do contorno mandibular na região ressecada (Ilustrações 15 a 17) (KAKARALA *et al.*, 2018). A reabilitação da área com enxertos ósseos depende da extensão da ressecção e pode ser realizada no mesmo momento ou em um segundo tempo cirúrgico (MOURA *et al.*, 2016; KAKARALA *et al.*, 2018).



Em alguns casos, o uso da prototipagem com impressão 3D de biomodelos pode ser uma ferramenta útil no planejamento das reconstruções da região oral e maxilofacial. Estes recursos permitem que a equipe seja capaz de customizar e adaptar todo o material de osteossíntese previamente ao procedimento cirúrgico, resultando em resultados mais previsíveis com considerável redução do tempo operatório (Ilustração 18) (NYBERG *et al.*, 2017; VANKOEVERING, 2019).

**ILUSTRAÇÃO 14** – Peça cirúrgica e exame radiográfico *ex-vivo*, evidenciando extensa ressecção mandibular composta, com perda de continuidade óssea e desinserção da musculatura.



**FONTE:** Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).

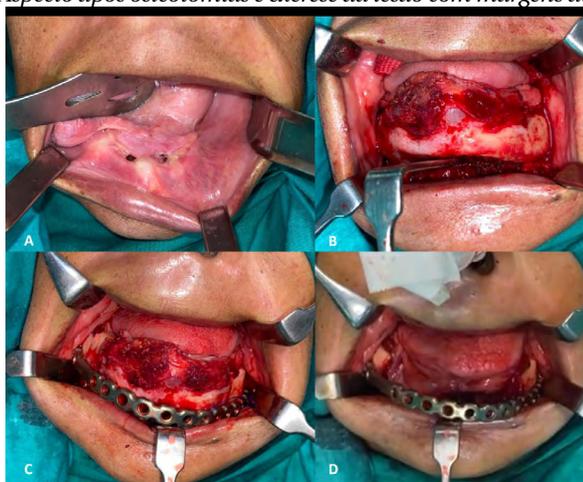


**ILUSTRAÇÃO 15** – Fixação da musculatura da língua e do assoalho bucal na placa de reconstrução com fio Prolene 2-0. Esta etapa da reconstrução é fundamental para garantir o suporte à musculatura desinserida durante a ressecção e prevenir ptose da língua e comprometimento de via aérea no período pós-operatório.



**FONTE:** Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).

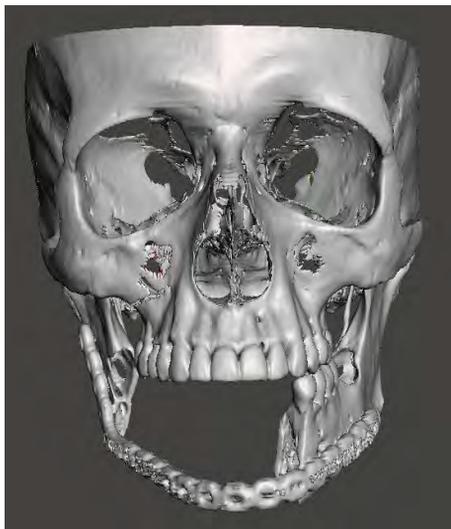
**ILUSTRAÇÃO 16** – Sequência cirúrgica de ressecção de tumor em região anterior de mandíbula. A: Aspecto pré-operatório imediato. B: Acesso intrabucal, com dissecação supra-periosteal na região do tumor. C: Aspecto após adaptação e fixação da placa de reconstrução. D: Aspecto após osteotomias e exérese da lesão com margens de segurança.



**FONTE:** Autoria própria, Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE).



**ILUSTRAÇÃO 17** – Reconstrução tridimensional de tomografia computadorizada de face 30 dias após ressecção mandibular seguida de reconstrução imediata com placa de titânio do perfil 2.4mm. Note a importância da placa na manutenção da continuidade e do contorno da mandíbula.



**FONTE:** *Autoria própria.*

**ILUSTRAÇÃO 18** – Biomodelos de mandíbula utilizados para a pré-modelagem e adaptação de placas de titânio durante o planejamento de reconstruções mandibulares.



**FONTE:** *Autoria própria.*

Diante do exposto, o cirurgião buco maxilo facial interage com frequência com a cancerologia de boca e face, seja no diag-

nóstico precoce de tumores como o linfoma , permitindo o desfecho diagnóstico e o início da quimioterapia; seja no acesso cirúrgico de tumores de maior comprometimento de fossa média e base do crânio, como o acesso cirúrgico Le fort I com *down fracture* da maxila, para remoção do angiofibroma juvenil; ou na reabilitação de grandes e complexas ressecções na face, reabilitando o paciente na função-estética, além de reinseri-lo novamente na sociedade; seja auxiliando em diagnóstico de afecções maxilares persistentes e complexas, através da biópsia local, ou ainda, ressecando as neoplasias ou tumores que demonstram agressividade e poder de recidiva, porém, estão na classificação de patologias benignas.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de boca e da região maxilofacial é uma patologia vista na clínica do cirurgião buco maxilo facial, do oncologista e do cirurgião cabeça e pescoço. É de suma importância ressaltar que o especialista em cirurgia buco maxilo facial dentista, apresenta amplo conhecimento e domínio da anatomia da face, da mecânica dos maxilares e da oclusão dentária, o que permite ao mesmo, o que a ressecção de grandes tumores benignos com mutilações consideráveis, pelo acesso prioritariamente intraoral, ou associar com o acesso extraoral com menor cicatriz na área mais exposta e bonita do corpo, a face.

### REFERÊNCIAS

- BAK, M. *et al.* Contemporary reconstruction of the mandible. **Oral Oncol.** v. 46, n. 02, p. 71-76, fev. 2010.
- BARROS, A.V.M. *et al.* Tratamento conservador de ameloblastoma sólido recidivante em paciente jovem: relato de caso. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Facial.** Camaragibe, v. 20, n. 1, p. 39-42, jan/mar. 2020.
- BAUMHOER, D. Bone-Related Lesions of the Jaws. **Surg Pathol Clin.** Suíça, v. 10, n. 03, p. 693-704, set. 2017.
- CARLSON, E.R.; Schlieve, T. Salivary Gland Malignancies. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am.** V. 31, n. 1, p. 125-144, fev. 2019.



COHEN, N. *et al.* Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am.** Atlanta, v. 30, n. 4, p. 381-395, nov. 2018.

DAY, T.A. *et al.* Salivary gland neoplasms. **Curr Treat Options Oncol.** Charleston, v. 5, n. 1, p. 11-26, fev. 2004.

Dhanuthai K. *et al.* Oral cancer: A multicenter study. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** v. 23, n. 1, p. e23-e29, jan. 2018.

GOHEL, A. *et al.* Benign Jaw Lesions. **Dent Clin North Am.** Boston, v. 60, n. 1, p. 125-141, jan. 2016.

GOMES, A. C. A. *et al.* Metastatic Adenocarcinoma Involving Several Bones of the Body and the Cranio-Maxillofacial Region: A Case Report. **J Can Dent Assoc.** v. 75, n.3, p. 211-14, 2009.

GOMES, A.C.A. *et al.* A prática cirúrgica bucomaxilofacial e as lesões nervosas. **Tratamento multidisciplinar em pacientes oncológicos.** João Pessoa, p. 1-292, 2019.

HANASONO, M.M.; HOFSTEDE, T.M. Craniofacial reconstruction following oncologic resection. **Neurosurg Clin N Am.** v. 24, n. 1, p. 111-124, jan. 2013.

HARMON, M. *et al.* A radiological approach to benign and malignant lesions of the mandible. **Clin Radiol.** Dublin, v. 70, n. 4, p. 335-350, abr. 2015. <https://www.inca.gov.br/>

KAKARALA, K. *et al.* Mandibular reconstruction. **Oral Oncol.** Kansas, v. 77, n. 1, p. 111-117, fev. 2018.

KUMAR, B.P. *et al.* Mandibular Reconstruction: Overview. **J Maxillofac Oral Surg.** V. 15, n. 4, p. 425-441, dez. 2016.

MEYER, K.A. *et al.* Imaging characteristics of benign, malignant, and infectious jaw lesions: a pictorial review. **AJR Am J Roentgenol.** V. 197, n. 3, p. 412-421, set. 2011.

Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer 2019.

MONTERO, P.H.; Patel, S.G. Cancer of the oral cavity. **Surg Oncol Clin N Am.** v. 24, n. 3, p. 491-508, jul. 2015. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.006. Epub 2015 Apr 15.

MOURA, L.B. *et al.* Autogenous non-vascularized bone graft in segmental mandibular reconstruction: a systematic review. **Int J Oral Maxillofac Surg.** V. 45, n. 11, p. 1388-1394, nov. 2016.

NAGAO, T.; WARNAKULASURIYA, S. Screening for oral cancer: Future prospects, research and policy development for Asia. **Oral Oncol.** v. 10, n. 10, p. 01-07, jun. 2020.



NYBERG, E.L. *et al.* 3D-Printing Technologies for Craniofacial Rehabilitation, Reconstruction, and Regeneration. **Ann Biomed Eng.** V. 45, n. 1, p. 45-57, jan. 2017.

RESOLUÇÃO CFO-63/2005, atualizado em 2012.

SHANTI, R.M.; O'MALLEY, B.W. Jr. Surgical Management of Oral Cancer. **Dent Clin North Am.** v. 62, n. 1, p. 77-86, jan. 2018.

VALDEZ, J.A.; BRENNAN, M.T. Impact of Oral Cancer on Quality of Life. **Dent Clin North Am.** Charlotte, v. 62, n. 1, p. 143-154, jan 2018.

VANKOEVERING, K.K. *et al.* Tissue Engineering and 3-Dimensional Modeling for Facial Reconstruction. **Facial Plast Surg Clin North Am.** v. 27, n. 1, p. 151-161, fev. 2019.

WICK, M.R. Metastases of malignant neoplasms: Historical, biological, & clinical considerations. **Semin Diagn Pathol.** Virginia, v. 35, n. 2, p. 112-122, mar. 2018.



## O IMPACTO DO CÂNCER BUCAL NA SAÚDE PÚBLICA

RAQUEL VENÂNCIO FERNANDES DANTAS  
HUGO RAMALHO SARMENTO  
RUTH VENÂNCIO FERNANDES DANTAS

### INTRODUÇÃO

O câncer bucal, também conhecido como câncer de lábio e cavidade oral, compreende as neoplasias malignas localizadas em lábios e estruturas bucais como bochechas, gengivas, palato e língua – principalmente em bordas e assoalho (Instituto Nacional de Câncer – INCA, 2017). Trata-se de uma categoria abrangente que engloba tumores de variados perfis histológicos e etiologias, com altas taxas de morbimortalidade, sendo então considerado um grande problema de Saúde Pública (FREIRE *et. al.*, 2017).

Entre os principais fatores de riscos considerados para o desenvolvimento desse tipo de câncer estão o consumo de álcool e tabaco (HUBER; TANTIWONGKOSI, 2014). Além disso, as taxas de sobrevida para esta patologia tem associação com o estágio do tumor no diagnóstico, a disponibilidade e qualidade do tratamento fornecido (DANTAS *et al.*, 2016), fatores socioeconômicos como pouca escolaridade, baixa renda, desemprego (DANTAS *et al.*, 2016;



BOING; ANTUNES, 2011), dificuldade de acesso aos serviços assistenciais e a deficiência no autocuidado. A desigualdade na distribuição do câncer bucal entre os diferentes grupos populacionais é destacado por estudos epidemiológicos, reforçando a associação entre piores condições socioeconômicas e risco de desenvolvimento da doença (AMORIM *et al.*, 2019; NARVAI *et al.*, 2008).

O INCA estima que para cada ano do triênio 2020-2022 ocorrerão aproximadamente 625 mil novos casos de câncer no Brasil. Quanto à distribuição da incidência por região geográfica, aponta que a Região Sudeste concentra mais de 60% da incidência, seguida pelas Regiões Nordeste (27,8%) e Sul (23,4%) (INCA, 2019).

Algumas das complicações orais agudas e crônicas associadas à terapia do câncer em região oral incluem mucosite, infecções odontogênicas e periodontais, diminuição da função da glândula salivar com xerostomia associada, alterações neurosensoriais, cárie dentária e osteonecrose associada ao uso de medicação (MIGLIORATI *et al.*, 2015). Contudo, algumas dessas complicações podem ser reduzidas significativamente com cuidados odontológicos prévios, durante e após o tratamento, evitando que esses efeitos colaterais resultem em atrasos ou interrupção do tratamento oncológico (DANG *et al.*, 2020). Essas complicações orais estão frequentemente associadas a uma deterioração da saúde bucal, ao aumento do custo dos cuidados e comprometimento da qualidade de vida geral do paciente. Nesse sentido, há um aumento da permanência hospitalar, da incidência de infecções secundárias ou sistêmicas e mortalidade relacionada à infecção (PENGA *et al.*, 2011).

O INCA pontua o câncer como um problema de Saúde Pública, visto o impacto do crescimento da incidência anual, acarretando a necessidade de planejamento e a avaliação das ações de prevenção e controle (INCA, 2015).

Este capítulo abrangerá uma visão atual do panorama do câncer bucal no Brasil e no mundo sob a perspectiva da Saúde Pública. Espera-se promover um olhar aos cuidados da saúde bucal antes, durante e após o tratamento do câncer, de forma que os profissionais de saúde, pesquisadores e gestores possam atuar na busca por uma melhor qualidade de vida aos pacientes e que atuem por meios adequados para lidar com os possíveis efeitos colaterais bucais e sociais, desenvolvendo orientação especiali-



zada e ações eficazes para a Saúde Pública. Para isso, buscamos identificar qual o impacto do câncer bucal para a Saúde Pública e possíveis métodos para minimizar esse problema.

## METODOLOGIA

A população estudada foram pacientes com câncer de boca assistidos por Sistemas Públicos de Saúde. Os critérios de inclusão incluíram estudos que avaliaram o impacto do câncer bucal na Saúde Pública e artigos disponíveis na íntegra publicados nos últimos 5 anos. Restrições quanto ao idioma ou status de publicação (*Epub ahead of print*) não foram aplicadas. Foram excluídos estudos não relacionados ao tema, resumos de congressos, opiniões pessoais e cartas ao editor.

Como fonte de estudo primária foram utilizadas as bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS. Os descritores foram pesquisados na base de dados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Com auxílio do operador booleano “AND” foi desenvolvida a estratégia de pesquisa (Tabela 1). As publicações do ano de 2016 até fevereiro de 2021 foram incluídas. Os estudos recuperados após a pesquisa foram importados para o software Mendeley™ Desktop 1.19.2 (Mendeley™ Ltd, London, UK) para a detecção e remoção de duplicados.

TABELA 1 – Estratégia de pesquisa.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE PESQUISA	RESULTADO
PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> )	(“Mouth Neoplasms”[All Fields] AND (“Public Health Policy”[All Fields])	97
SciELO ( <a href="http://www.scielo.org/">http://www.scielo.org/</a> )	(“Mouth Neoplasms”) AND (“Public Health Policy”)	2
LILACS ( <a href="http://lilacs.bvsalud.org/">http://lilacs.bvsalud.org/</a> )	(“Mouth Neoplasms”) AND (“Public Health Policy”) AND (db:(“LILACS”))	5
<b>TOTAL</b>		<b>104</b>



O processo de seleção foi estruturado em três fases. Na fase 1, os títulos foram lidos e os estudos com títulos compatíveis com o objeto de pesquisa foram selecionados para a fase 2, que consistiu na leitura do resumo. De acordo com os critérios de elegibilidade, novas exclusões foram realizadas nesta fase. A leitura de texto completo foi realizada na fase 3. Estudos com títulos compatíveis com o presente estudo, mas sem resumos, também foram lidos por completo na fase 3. Todos os estudos classificados como não elegíveis foram registrados separadamente com suas referentes razões para exclusão.

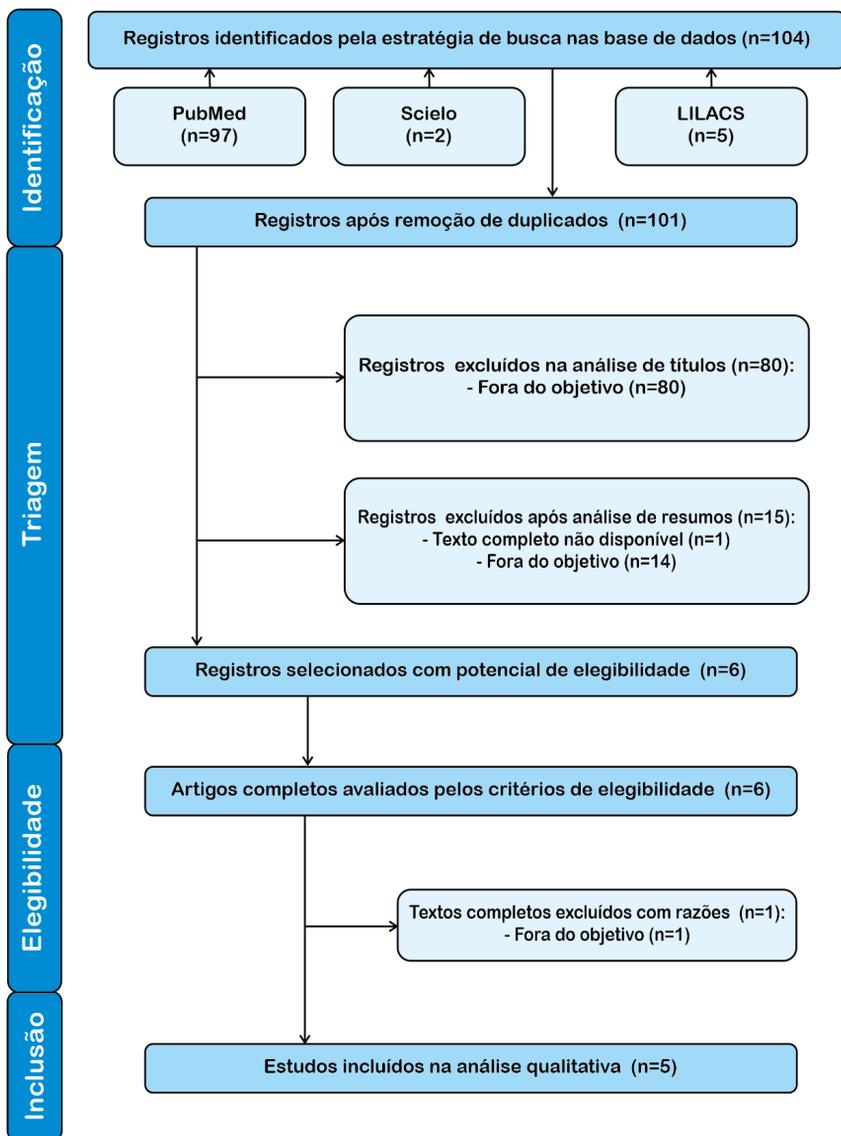
A extração dos dados foi realizada pelos autores por meio de uma planilha criada especificamente para extrair as informações necessárias, considerando os itens: identificação do estudo (autor, ano e país) e principais resultados obtidos (quais os impactos na Saúde Pública). Todos os dados relacionados ao tema em questão foram extraídos, conforme relatado pelos autores.

## RESULTADOS

Foram utilizadas três bases de dados eletrônicas, em fevereiro de 2021. Na primeira fase, foram identificados 104 registros e, após a remoção dos duplicados e não encontrados, um total de 101 seguiram para a análise de títulos e resumos. Por fim, 5 artigos seguiram para análise qualitativa. A Ilustração 1 exemplifica o processo de busca, identificação, inclusão e exclusão dos estudos.



ILUSTRAÇÃO 1 – Fluxograma do processo de pesquisa.



Na Tabela 2, observam-se as principais características dos estudos elegíveis, considerando a necessidade da prática odonto-

lógica baseada em evidências científicas. Essa tabela visa esclarecer e avaliar os principais achados com relação aos impactos do câncer bucal para a Saúde Pública.

TABELA 2 – Principais características dos estudos elegíveis.

AUTOR E ANO	PAÍS (ES)	PRINCIPAIS IMPACTOS PARA A SAÚDE PÚBLICA
Conceição <i>et al.</i> (2021)	Brasil	<p>Maior probabilidade de diagnóstico de câncer bucal para paciente do sexo masculino, branco e com mais de 60 anos.</p> <p>O tempo para o tratamento inicial (TTI) foi maior em pacientes com diagnóstico confirmado de câncer oral; no entanto, o TTI (média de 50 dias e mediana de 59 dias) está dentro do prazo legal federal de 60 dias, previsto por Lei do Sistema Único de Saúde (SUS) e não houve disparidades quanto à idade, raça e gênero.</p> <p>O sistema de classificação de risco parece não ser um fator para acelerar o tratamento. Além disso, a mediana do TTI dos indivíduos com classificação de alto risco foi maior e os motivos para isto devem ser esclarecidos em estudos posteriores.</p>
Cunha <i>et al.</i> (2019)	Brasil	<p>Houve associação estatisticamente significativa entre as taxas de mortalidade de indivíduos do sexo masculino com câncer bucal e orofaríngeo e o número de Centros de Especialidades Odontológicas (CEO).</p> <p>Isto indica que a ampliação da cobertura de atenção primária em Odontologia, acesso à assistência odontológica, e o número de CEOs podem estar associados à redução nas taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaríngeo no Brasil.</p>
Herrera-Serna <i>et al.</i> (2019)	América Latina	<p>Os efeitos da implementação de políticas de controle do consumo de tabaco e álcool, por meio de implantação do controle de tabagismo e restrições na venda de álcool, evidenciaram uma maior relação com a mortalidade por câncer bucal nos países com o menor progresso na execução dessa política.</p> <p>As maiores reduções na mortalidade por câncer oral, em países com essa política de controle, foram observadas em homens no Brasil.</p>

AUTOR E ANO	País (ES)	PRINCIPAIS IMPACTOS PARA A SAÚDE PÚBLICA
Peres <i>et al.</i> (2019)	Global	<p>Destacou a evidente importância das doenças bucais na saúde pública em termos de sua prevalência, padrões de desigualdades em saúde bucal e efeitos nos indivíduos, famílias e sociedade.</p> <p>As principais condições clínicas que são consideradas prioridades globais de saúde pública incluem cárie dentária, doença periodontal e câncer oral.</p> <p>Os cânceres de lábio e cavidade oral estão entre os 15 mais comuns em todo o mundo. Em 2018, o câncer bucal teve a maior incidência entre todos os cânceres na Melanésia e no sul da Ásia entre os homens, sendo a principal causa de mortalidade relacionada ao câncer entre homens na Índia e no Sri Lanka.</p>
Amarasinghe <i>et al.</i> (2019)	Sri Lanka	<p>A maioria dos pacientes são do sexo masculino, de condições socioeconômicas desfavorecidas, mascarados de libras de bétel (80%), fumantes (48%) e consumidores de álcool regularmente (67%).</p> <p>Seis pacientes com câncer oral encontravam-se em estágio II, estando os demais em estágio III e IV. O custo do tratamento desses pacientes no Sri Lanka é extremamente alto, com relação à renda per capita média e ao Produto Interno Bruto nacional. Apresentando impactos negativos no sistema de saúde, na economia e nas famílias individuais.</p>

A alta vulnerabilidade social, frequente em portadores de câncer bucal, é um forte fator limitante para o atendimento odontológico adequado destes indivíduos, podendo ser por condição socioeconômica, desafios de acesso aos serviços de saúde ou por não buscarem esses serviços (AMORIM *et al.*, 2019). Quando não tratado a tempo, o câncer é significativamente mutilador, causando interferência direta na qualidade de vida, com prejuízos físicos e psicológicos aos pacientes. Com o diagnóstico tardio a probabilidade de cura é reduzida (NARVAI *et al.*, 2008).

Caso o diagnóstico seja precoce, o câncer oral tem um bom prognóstico, com taxa de sobrevida média em cinco anos nos estágios I e II de 77,3% e de 32,2% nos estágios III e IV (CARVALHO

*et al.*, 2004). Ações oferecidas de maneira adequada e resolutiva podem promover um diagnóstico precoce. Nesse sentido, é importante consultas e visitas profissionais domiciliares regulares para detecção prévia; avaliação de lesões bucais; monitoramento de casos suspeitos e o encaminhamento aos serviços de referência para casos confirmados. Também são essenciais parcerias com Universidades e outras organizações para prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação (Ministério da Saúde, 2004).

A maior prevalência observada em todas as pesquisas elegíveis se dá entre homens (CONCEIÇÃO *et al.*, 2021; CUNHA *et al.*, 2019; HERRERA-SERNA *et al.*, 2019; PERES *et al.*, 2019; amarasinghe *et al.*, 2019) de idade mais avançada, de origens mais pobre e com desigualdades socioeconômicas (CONWAY *et al.*, 2015). Para ambos os sexos, quanto maior o número médio de anos de estudo, menores as taxas de câncer bucal, que aumentam para pessoas desempregadas com 16 anos ou mais, confirmando a associação entre as desigualdades socioeconômicas e o câncer (BOING; ANTUNES, 2011).

#### DISPONIBILIDADE DE SERVIÇOS DE SAÚDE

A prevenção, diagnóstico precoce do câncer bucal e a continuidade do atendimento com rotinas de referência eficientes entre os níveis de atenção são vistos como prioridades da Política Nacional de Saúde Bucal (PNSB), a qual vem reestruturando significativamente a oferta de serviços públicos odontológicos desde 2004. Essa política tem reorganizado a atenção à saúde bucal em todos os níveis, enfatizando a necessidade de ampliar o acesso por meio da atenção básica, contando com equipes de saúde bucal da Estratégia de Saúde da Família (ESF), garantindo a continuidade do cuidado com a estruturação dos CEOs (PUCCA *et al.*, 2015).

Os resultados do estudo de Cunha *et al.* (2019) aponta que a disponibilidade de serviço responsável pelo diagnóstico do câncer bucal, de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Serviços Públicos de Assistência Odontológica Especializada, tem associação com a redução das taxas de mortalidade. Corroborando estes resultados, o estudo de Rocha *et al.* (2017) constatou que as maiores taxas de mortalidade por câncer bucal foram encontradas em unidades federativas com menor cobertura pela ESF e com menor destinação de recursos financeiros para ações voltadas para a ampliação da atenção básica.



A provável existência dessa associação entre a ampliação do acesso ao dentista e o aumento das possibilidades de diagnóstico precoce é possivelmente explicada pelo fato do câncer bucal tender a se desenvolver em regiões anatômicas amplamente acessíveis ao exame clínico e as lesões suspeitas podendo ser identificadas a olho nu (PUCCA *et al.*, 2015).

A organização inadequada das atividades de referência e contra-referência resultam em perdas ou atrasos em consultas. Observa-se que muitos pacientes não são encaminhados pelo sistema oficial, produzindo dupla entrada no setor (SERRA *et al.*, 2010). Contrariamente, a descentralização e regionalização da assistência ao tratamento do câncer, facilitam o acesso do paciente, aumentando o número de internações em algumas localidades (CARROL; GOMIDE, 2020).

### TEMPO PARA INÍCIO DO TRATAMENTO

Os cuidados para pacientes com câncer bucal consiste no atendimento em rede de atenção à saúde, como a utilização dos recursos desde o início do problema até o seu desfecho, incluindo o agendamento de consultas com o cirurgião-dentista, o Tempo para Tratamento Inicial (TTI), o tempo de retorno para realização de encaminhamentos, biópsias, obtenção de resultados de exames e continuidade do atendimento após o início do tratamento (FRIAS *et al.*, 2010).

A literatura estabelece que o TTI pode ser decisivo para a evolução e redução de cura da doença (LOPEZ-CEDRÚN *et al.*, 2020), devendo ser evitados atrasos. Quando o risco da doença é classificado como alto/vermelho, é exigido o agendamento prioritário em até 30 dias. Para risco amarelo o agendamento deve ocorrer em até 90 dias e, para classificação verde e azul, em 180 dias ou mais (Secretaria Municipal de Saúde, 2014).

Um estudo recente mostrou que o perfil dos pacientes com câncer bucal não-confirmado e confirmado, em relação ao TTI na rede pública de saúde do município do Rio de Janeiro, apresenta maior tempo para os pacientes com diagnóstico confirmado de câncer oral. Embora esse tempo seja maior, média de 50 dias e mediana de 59 dias, ainda assim estava dentro do prazo legal federal de 60 dias, previsto por Lei do SUS. Desse modo, o sistema de clas-



sificação de risco pareceu não ser um fator decisivo para agilizar o tratamento (CONCEIÇÃO *et al.*, 2021).

### ATRASO NA IDENTIFICAÇÃO DAS LESÕES

A dificuldade na identificação/confirmação de lesões suspeitas em cavidade oral é um fator que pode levar ao atraso do diagnóstico e tratamento (World Health Organization, 2003). Fatores que podem contribuir para essa dificuldade são: poucos e inespecíficos sintomas, falta de conhecimento dos pacientes sobre a doença, pouca familiaridade com o tema por parte dos clínicos gerais que atuam na atenção primária e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde (Programa de Saúde da Família, 2012).

As evidências existentes enfatizam que as estratégias para reduzir atrasos no diagnóstico devem incluir a otimização dos serviços de saúde bucal, os quais necessitam estar disponíveis para todos, principalmente as populações mais vulneráveis e sem assistências (BOING; ANTUNES, 2011).

No planejamento da oferta de serviços públicos de saúde bucal no Brasil as desigualdades sociais são levadas em conta, dando preferência às áreas mais carentes e favorecendo o acesso de pessoas historicamente desassistidas (ANTUNES; NARVAI, 2010). Essa ampliação do acesso aos serviços odontológicos do SUS é um aspecto importante para ser considerado na interpretação nos resultados dos estudos, já que a associação direta entre piores condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço se apresenta bastante consolidado na literatura (BOING; ANTUNES, 2011).

No entanto, na prática, nota-se que a estruturação dessa rede pública de atenção à saúde bucal efetiva no SUS enfrenta diversas dificuldades, sendo o aspecto mais importante a ser considerado a cobertura da atenção básica odontológica e o número de CEOs, visto que ainda estão longe de abranger toda a população (Ministério da Saúde, 2018). Outras dificuldades, como distribuição geográfica desigual dos CEOs, falta de qualificação profissional, condições de trabalho desfavoráveis e emprego temporário, são mencionados como limitantes para conduzir de forma efetiva um trabalho em equipe multiprofissional (CUNHA *et al.*, 2013).



## CUSTOS DO TRATAMENTO DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

O custo do tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço é extremamente alto, em relação à renda per capita média e ao Produto Interno Bruto nacional. Isso gera impactos negativos no Sistema de Saúde e nas famílias envolvidas, afetando diretamente a economia do país (AMARASINGHE *et al.*, 2019).

Exemplificando globalmente, um estudo transversal da Nova Zelândia relatou que o custo por paciente é de NZ \$ 22.694 (JAYAKAR *et al.*, 2017). Na Inglaterra, os custos foram de £ 213 milhões por um período de 5 anos. Já nos EUA, um custo de US \$ 13.513 por paciente foi relatado para cada caso em estágio IV durante 3 anos (KEEPING *et al.*, 2018).

No Sri Lanka, o custo médio de tratamento de um paciente com câncer oral em estágio II foi de SLR 136.628 (moeda local), enquanto para os estágios III e IV o custo total por paciente foi SLR 375.551. A maior parte desse valor foi custeado pelo sistema de saúde, sendo o custo domiciliar direto e indireto superior ao custeado pelo sistema de saúde (AMARASINGHE *et al.*, 2019). É importante ressaltar que a reabilitação dos pacientes tratados cirurgicamente, com próteses dentárias e faciais, não está incluída nesses valores. Essa realidade é consistente com os achados de outros estudos semelhantes (JAYAKAR *et al.*, 2017).

Os custos observados na Saúde Pública em diversos países destacam a importância do diagnóstico precoce do câncer bucal, não somente para melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente, mas também para minimizar significativamente os custos ao sistema de saúde.

## IMPLEMENTAÇÃO DA POLÍTICA DE CONTROLE DO USO DE TABACO E ÁLCOOL

A forte relação entre mortalidade por câncer oral com a prevalência do uso de tabaco e álcool deu origem à implementação de políticas para o controle do seu uso. Dentre as medidas aplicadas em vários países, temos o aumento dos impostos (diretos e indiretos), sendo eficazes para reduzir a carga média do consumo; e políticas que restringem o fornecimento e disponibilidade, eficaz na redução dos danos causados por esse produto (WHO, 2014).

A diminuição na mortalidade por câncer oral e da prevalência em consumo de álcool e tabaco em geral, pode estar associado ao aumento desses impostos. Estas medidas tem se mostrado eficazes na redução do número de fumantes e número de cigarros fumados, desestimulando o tabagismo. Todas essas medidas tem sido associadas à diminuição da carga global da doença ao longo do tempo (JHA E PETO, 2014). Além do aumento dos impostos, proibições de publicidade como as aplicadas em vários países no controle do tabaco, também podem ser eficazes na política de controle do consumo do álcool (ANANTHARAMAN *et al.*, 2011).

Herrera-Serna *et al.* (2019) observaram que o Brasil, país signatário do acordo MPOWER, apresenta diminuição significativa na prevalência do tabagismo e um possível impacto na mortalidade por câncer oral. Por outro lado, Cuba tem apresentado menos progresso na implementação nas políticas de controle do tabaco e do álcool, com evidências de um aumento na mortalidade devido ao câncer oral entre homens, realidade consistente com sua alta prevalência no consumo de tabaco (média de 55%) entre 2005 e 2015 e no consumo de álcool (média de 9,37 litros per capita) entre 2010 e 2016.

#### ESTRATÉGIAS PARA MINIMIZAR AS INIQUIDADES NA PRESTAÇÃO DE CUIDADOS À SAÚDE BUCAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

Embora as lesões na cavidade bucal não possam ser completamente evitadas, estratégias preventivas e de tratamento podem ajudar a diminuir a incidência, gravidade e duração das complicações (MENGXUE *et al.*, 2017). Entretanto, as desigualdades na prestação de cuidados à saúde bucal e as dificuldades de acesso aos serviços de saúde ainda são desafios na Saúde Pública. Tais problemas são observados especialmente em países em desenvolvimento e em locais que apresentam áreas de difícil acesso (ESTAI *et al.*, 2017).

Na busca por dirimir as iniquidades, países da América Latina, como o Brasil, estão desenvolvendo projetos de Tecnologia de Informação e Comunicação junto aos serviços público de saúde bucal para melhorar a educação continuada e esforços de pesquisa colaborativa entre Instituições nacionais e internacionais. No Brasil, a teleodontologia também é usada para trocar informações entre Universidades e dentistas da atenção primária à saúde.



de, melhorando a qualidade da atenção à saúde oral (PACHECO *et al.*, 2018). Esta ferramenta tem sido utilizada no campo da educação (tele-educação) e para fornecer diagnósticos e recomendar tratamentos em longas distâncias (teleassistência). Ambas as modalidades podem melhorar o conhecimento dos profissionais, facilitando a detecção precoce de doenças, como cárie, câncer e doença periodontal (DA COSTA *et al.*, 2020).

O uso bem sucedido dessa tecnologia tem várias aplicações, não sendo apenas uma ferramenta eficaz para exames dentários, mas também para ampliar o acesso a consultas com dentistas especializados e cuidados subsequentes. Com isso, observa-se uma melhora na disponibilização de serviço odontológico para as populações rurais quando o encaminhamento a especialistas é difícil (DANIEL; KUMAR, 2014).

Quanto aos cuidados odontológicos a pacientes acometidos por lesões malignas em região oral, não existe consenso de protocolo de atendimento. Carvalho *et al.* (2018) fornecem uma das poucas diretrizes padronizadas sobre a prevenção e o tratamento de complicações orais antes, durante e após o tratamento oncológico. Os autores ressaltam a necessidade de implementar teoria e prática sobre cuidados bucais em pacientes oncológicos nos currículos das Universidades de Odontologia, a fim de favorecer o conhecimento por parte dos cirurgiões-dentistas e padrões de prática para o tratamento odontológico, conseqüentemente, um atendimento mais consistente a esses pacientes.

A assistência odontológica aos pacientes com câncer é essencial para que os efeitos colaterais na cavidade oral possam ser controlados e tratados. Dessa forma, é então fundamental a inclusão da Odontologia na equipe multiprofissional oncológica para o sucesso do tratamento (DANIEL; KUMAR, 2014).

## CONCLUSÃO

É necessário melhorar a estratégia de alocação de recursos por parte dos gestores para que ocorra uma maior resolutividade diante dos recursos escassos e o serviço seja ofertado com mais qualidade para a população. Esta conduta visa aprimorar o acesso à saúde e melhorar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos previamente ao início da terapia contra o câncer, durante e após,



prevenindo e/ou tratando os efeitos colaterais orais. Todas essas medidas interferem positivamente na saúde geral desses indivíduos e no uso do Sistema de Saúde.

Conhecendo as dificuldades da área no nosso país, por meio desta pesquisa, é possível planejar a disponibilidade de cursos de educação continuada nessa área para cirurgiões-dentistas, buscando preencher as lacunas de conhecimento e ampliar a integração das diretrizes utilizadas para os cuidados preconizados, possibilitando a renovação e aprimoramento das práticas profissionais.

## REFERÊNCIAS

AMARASINGHE H, *et al.* Economic burden of managing oral cancer patients in Sri Lanka: a cross-sectional hospital-based costing study. **BMJ Open**, 19;9(7):e027661, 2019.

AMORIM, N. G. C.; SOUSA, A. S.; ALVES, S. M. Prevenção e diagnóstico precoce do câncer bucal: uma revisão de literatura. **Revista Uningá**, 56(2):70–84, 2019.

ANANTHARAMAN D, *et al.* E. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. **Oral Oncologia**, 47 725–731, 2011.

ANTUNES, J. L. F.; NARVAL, P. C. Políticas de saúde bucal no Brasil e seu impacto sobre as desigualdades em saúde. **Revista Saúde Pública**, 44:360-5, 2010.

BOING, A. F.; ANTUNES, J. L. F. Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática de literatura. **Ciência Saúde Coletiva**, 16:615-22, 2011.

CARROLL, C. B.; GOMIDE, M. Análise de redes na regulação do tratamento do câncer do aparelho digestivo. **Cadernos de Saúde Pública**, 1(36), 2020.

CARVALHO, A. L.; SINGH, B.; SPIRO, R. H.; KOWALSKI, L. P.; SHAH, J. P. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation, **Journal of the Sciences and Specialties of the Head and Neck**, 26(1):31–8, 2004.

CONCEIÇÃO, M. G.D.; EMMERICK, I. C. M.; FIGUEIRÓ, A.C.; LUIZA, V. L. Oral cancer patient's profile and time to treatment initiation in the public health system in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Health Services Research**, 15;21(1):145, 2021.



CONWAY, D. I.; BRENNER, D. R.; MCMAHON, A. D., *et al.* Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. **International Journal of Cancer**, 136: 1125–39, 2015.

CUNHA, A. R. D.; PRASS, T. S.; HUGO, F. N. Mortality from oral and oropharyngeal cancer in Brazil: impact of the National Oral Health Policy. **Cadernos de Saúde Pública**, 28;35(12):e00014319, 2019.

CUNHA, A. R.; BAVARESCO, C. S.; CARRARD, V. C.; LOMBARDO, E. M. Atrasos nos encaminhamentos de pacientes com suspeita de câncer bucal: percepção dos cirurgiões-dentistas na atenção primária à saúde. **Jornal Brasileiro Teles-saúde**, 2:66-74, 2013.

COSTA, C. B.; PERALTA, F. D. S.; FERREIRA DE MELLO, A. L. S. How Has Teledentistry Been Applied in Public Dental Health Services? An Integrative Review. **Telemed J E Health**, 26:945-954, 2020.

DANG, R. R., *et al.* Dental Practice Patterns for Oral Care in Medical Oncology Patients—a Survey—Dentists [published online ahead of print. **Journal of Cancer Education**, 2020.

DANIEL, S.; KUMAR, S. Teledentistry: A key component in access to care. **Journal of Evidence-Based Dental Practice**, 14:201–208, 2014.

DANTAS, T. S., *et al.* Influence of educational level, stage, and histological type on survival of oral cancer in a Brazilian population: a retrospective study of 10 years observation. **Medicine (Baltimore)**, 95:e2314, 2016.

ESTAI, M.; BUNT, S.; KANAGASINGAM, Y.; TENNANT, M. Cost Savings from a teledentistry model for school dental screening: An Australian health system perspective. **Aust Health Ver**, 42:482–490, 2017.

FREIRE, J. C. P., *et al.* Incidência de neoplasias malignas orais nas regiões brasileiras e capitais do Nordeste. **Archive of Health Investigation**, 2017.

FRIAS, P. G. de, *et al.* Atributos da qualidade. In: Avaliação em saúde-bases conceituais e operacionais. Rio de Janeiro: **Medbook**, p. 43–55, 2010.

HERRERA-SERNA, B. Y.; LARA-CARRILLO, E.; TORAL-RIZO, V. H.; DO AMARAL, R. C. Efecto de las políticas de control de factores de riesgo sobre la mortalidad por cáncer oral en América Latina [Effect of risk factor control policies on oral cancer mortality in Latin America]. **Revista Española de Salud Pública**, 22;93:e201907050, 2019.

HUBER, M. A.; TANTIWONGKOSI, B. Oral and oropharyngeal cancer. **Medical Clinics of North America**, 98:1299-321, 2014.

Instituto Nacional De Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, **INCA**, 2015



Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**; 2017.

Instituto Nacional do Câncer, INCA. Estimativa 2020: Incidência do Câncer no Brasil. **Ministério da Saúde**. 2018

JAYAKAR, R., *et al.* The cost of major head and neck cancer surgery. **The New Zealand Medical Journal**, 130:111–9, 2017.

JHA, P.; PETO, R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. **New England Journal of Medicine**, 370(1):60–8, 2014.

KEEPING, S. T.; TEMPEST, M. J.; STEPHENS, S. J., *et al.* The cost of oropharyngeal cancer in England: a retrospective hospital data analysis. **Clinical Otolaryngology**, 4310.1111/coa.12944, 2018.

LOPEZ-CEDRÚN JL, *et al.* Association between hospital interval and survival in patients with oral cancer: A waiting time paradox. **PLoS ONE**, 14(10), 2019.

MENGXUE, H. E.; ZHANG, B.; SHEN; SUN, J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. **European Journal of Pediatrics**, 45, 1232-1247, 2017.

MIGLIORATI, C. A.; SENEDA, L. M.; BURTON, E. L. Oral complications of cancer therapy: a summary guide for the clinician. **The Journal of the Tennessee Dental Association**, 95:24–32, 2015.

Ministério da Saúde. **Diretrizes Da Política Nacional De Saúde Bucal**. 2004.

NARVAI, P. C.; FRAZÃO, P. Saúde Bucal no Brasil muito além do céu da boca. Rio de Janeiro: **FioCruz**, p.148, 2008.

Organization WH. International Agency for Research on Cancer [Internet]. **World Cancer Report**, 2014.

PACHECO, K. T. S.; NASCIMENTO, R. M.; RIOS, M. Z.; FILHO, A. C. P. Information and communication technologies for professional training in dentistry: a telehealth/ES proposal [in Portuguese]. **Revista da ABENO**, 18:127–136, 2018.

PENGA, H., *et al.* A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy – induced oral mucositis for patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. **Received**, 75,1368-8375, 2017.

PERES, M. A., *et al.* Oral diseases: a global public health challenge. **Lancet**, 20;394(10194):249-260, 2019.

PUCCA, J. R. G. A.; GABRIEL, M.; ARAUJO, M. E. D.; ALMEIDA, F. C. S. Ten years of a National Oral Health Policy in Brazil: innovation, boldness, and numerous challenges. **Journal of Dental Research**, 94:1333-7, 2015.



ROCHA, T. A. H., *et al.* Oral primary care: an analysis of its impact on the incidence and mortality rates of oral cancer. **BMC Cancer**, 17:706, 2017.

Secretaria Municipal de Saúde. SISREG – **Protocolo para o Regulador**. Protocolo Clínico de Critérios para Regulação de Vagas Ambulatoriais, 2014.

SERRA, C. G.; RODRIGUES, P. H. de A. Avaliação da referência e contrarreferência no Programa Saúde da Família na Região Metropolitana do Rio de Janeiro (RJ, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva**, 15(3):3579–86, 2010.

World Health Organization. **The world oral health report 2003**. Continuous improvement of oral health in the 21st century-the approach of the WHO Global Oral Health Programme, 2003.





## SOBRE OS AUTORES

**ALLAN VINÍCIUS MARTINS-DE-BARROS** – Graduação em Odontologia pela Universidade de Pernambuco, campus Arcoverde (2018); Residente em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial pelo Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco – HUOC/FOP/UPE.

E-MAIL: [allan.martins@upe.br](mailto:allan.martins@upe.br)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5818-1575>

**ANA ALAYDE WERBA SALDANHA** – Especialização em Saúde Coletiva; Mestrado em Psicologia Social (UFPB); Doutorado e Pós-doutorado em Psicologia (USP); Pesquisadora no Programa de Pós Graduação em Psicologia Social e no SAE Familiar Materno Infantil em HIV/AIDS do Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba.

E-MAIL: [analayde@gmail.com](mailto:analayde@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7081-5497>

**ANA CAROLINA LYRA DE ALBUQUERQUE** – Mestre e Doutora em Diagnóstico bucal pela Universidade Federal da Paraíba; Professora Associada da UFPB.

E-MAIL: [lina.lyra@gmail.com](mailto:lina.lyra@gmail.com).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6532-5020>

**ANA CLAUDIA AMORIM GOMES** – Professora Livre Docente de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da Universidade de Pernambuco; Coordenadora Assistencial do Programa de Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial HOUC – FOP – UPE; Cirurgiã Buco Maxilo Facial do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE)

E-MAIL: [anacagomes@upe.br](mailto:anacagomes@upe.br)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-09-34-6086>

**ARNALDO DE FRANÇA CALDAS JÚNIOR** – Graduado em Odontologia pela UPE; Mestrado e Doutorado em Odontologia em Saúde Coletiva – UPE; Pós-Doutorado em Epidemiologia e Saúde Pública pela Universidade de Londres; Especialista em Odontologia para Pacientes Especiais – CFO; Especialista em Intervenções Clínicas na Abordagem Psicanalítica – FAFIRE; Especialista em Antropologia da Saúde – UFPE; Professor Associado Livre-Docente da FOP-UPE; Professor Associado UFPE.  
E-MAIL: [arnaldo.caldas@upe.br](mailto:arnaldo.caldas@upe.br)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3713-7532>

**BRUNO DE MACEDO SANTANA** – Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia do Recife – FOR (2012); Especialista em Periodontia pela Faculdade de Odontologia do Recife – FOR (2015); Residente em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial pelo Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco – HUOC/FOP/UPE.  
E-MAIL: [bruno.msantana@upe.br](mailto:bruno.msantana@upe.br)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6382-9690>

**CLÁUDIA ROBERTA LEITE VIEIRA DE FIGUEIREDO** – Professora titular da disciplina Patologia Oral DCOS/CCS/UFPB; Mestre pela UFRN e Doutora em Patologia Oral, pela USP.  
E-MAIL: [patologiaufpb@gmail.com](mailto:patologiaufpb@gmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0106-7381>

**CLEDY ELIANA SANTOS** – Doutorado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal; Médica Geral Comunitária do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brasil.  
E-MAIL: [cledy.eliana@gmail.com](mailto:cledy.eliana@gmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9720-9932>

**DEJANILDO JORGE VELOSO** – Prof. Titular da Disciplina de Clínica Integrada (Coordenador)/UFPB; Mestre e Especialista em Estomatologia; Doutor em Odontologia – Estomatologia.  
E-MAIL: [djveloso@gmail.com](mailto:djveloso@gmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8765-5813>

**ELIZABETH LOUISY MARQUES SOARES DA SILVA** – Graduada em Odontologia – UFPE; Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente – UFPE; Doutoranda em Odontologia – UFPE; Especialista em Endodontia – CPGO/FACSETE; Especialista em Odontopediatria – CPGO/FACSETE; Habilitada em Laserterapia aplicada à Odontologia – ABO/PB.  
E-MAIL: [beth\\_louisy@hotmail.com](mailto:beth_louisy@hotmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1093-9367>

**EMANUEL DIAS DE OLIVEIRA E SILVA** – Professor Adjunto da Universidade de Pernambuco; Coordenador Acadêmico da Residência em Cirurgia e Traumatolo-



gia Buco Maxilo Facial HUO C–FOP–UPE  
 E-MAIL:  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1010-704X>

**ESDRAS GABRIEL ALVES SILVA** – Especialista em Endodontia; Mestre em Clínica Odontológica/Endodontia; Doutorando em Endodontia; Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Brasil .  
 E-MAIL: [esdras0702@yahoo.com.br](mailto:esdras0702@yahoo.com.br)  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2309-1115>

**HELOÍSA HELENA PINHO VELOSO** – Professor associado UFPB/CCS/DOR; Pós Doctor em Saúde Pública -Universidade do Porto; Doutora em Medicina Dentária – Universidade do Porto; Doutora em Odontologia/Endodontia FOP/UPE; Mestre em Dentística-Endodontia FOP-UPE, Professora nos Programas de Pós Graduação: Mestrado Profissional Saúde da Família MPSF/RENASF/UFPB e Mestrado Profissional em Gerontologia da UFPB; Criadora e Coordenadora do Programa ERO.  
 E-MAIL: [heloisa.veloso@academico.ufpb.br](mailto:heloisa.veloso@academico.ufpb.br)  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8988-2462>

**HUGO RAMALHO SARMENTO** – Mestre e Doutor em Prótese Dentária, pelo Programa de pós Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pelotas-RS; Professor de Prótese Total do Departamento de Odontologia Restauradora/UFPB  
 E-MAIL: [hugo.ramalho@academico.ufpb.br](mailto:hugo.ramalho@academico.ufpb.br)  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6877-2478>

**JOSÉ MANUEL PEIXOTO CALDAS** – Full Professor at the Federal University of Paraíba (UFPB), Brazil; Senior Researcher at the Institute of Public Porto; Full Professor at the University of Montreal, Canada.  
 E-MAIL: [jmpeixotocaldas@gmail.com](mailto:jmpeixotocaldas@gmail.com) / [jcaldas@ccs.ufpb.br](mailto:jcaldas@ccs.ufpb.br)  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0796-1595>

**MARCUS SETALLY AZEVEDO MACENA** – Mestre e Doutor em Diagnóstico Bucal pela Universidade Federal da Paraíba. Pós-doutorando em Saúde Coletiva pela UFRS. Cirurgião-dentista Estomatologista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.  
 E-MAIL: [m.setally@gmail.com](mailto:m.setally@gmail.com)  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3268-9212>



**MARIA CECÍLIA FREIRE DE MELO** – Graduada em Odontologia – UPE; Mestre em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE; Doutoranda em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE; Especialista em Periodontia pela Associação Brasileira de Odontologia – ABO – PE; Habilitação em Odontologia Hospitalar pelo Programa de Residência em Odontologia Hospitalar da Universidade de Pernambuco – UPE; Habilitação em terapias integrativas (Laser) pela Universidade de São Paulo – USP.  
E-MAIL: [mceciliafreire@hotmail.com](mailto:mceciliafreire@hotmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9592-4796>

**MARIA REGINA ALMEIDA MENEZES** – Dentista, Especialista em ciências de dados. Doutora em odontologia pela UPE-FOP, Docente do Curso de Odontologia na UPE; Coordenadora Programa de Extensão da UPE (Programa de Desenvolvimento de Talentos e Inovação e Saúde PDT-IS); Especialista em Ciências de Dados – UPE/ Escola Politécnica, Faculdade de Odontologia do Pernambuco, Brasil.  
E-MAIL: [regina.menezes@upe.br](mailto:regina.menezes@upe.br)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3012-3979>

**MARIA SUELI MARQUES SOARES** – *Doutora em Estomatologia pela Universidade de Barcelona– Espanha; Professora Titular da UFPB; Mestre em Patologia Oral pela UFRN; Professora no Mestrado Profissional Saúde da Família MPS/RENASF/UFPB; Mestrado Profissional em Gerontologia da UFPB.*  
E-MAIL: [msuelimarques@gmail.com](mailto:msuelimarques@gmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0712-8456>

**MÁVIO EDUARDO AZEVEDO BISPO** – Diretor científico da Viziomed Mestre em Odontologia/especialista em Ciências de Dados e Analytics.  
E-MAIL: [meb@ecomp.poli.br](mailto:meb@ecomp.poli.br) / [mavio@viziomed.com.br](mailto:mavio@viziomed.com.br)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3781-0272>

**MIRANILDO DANIEL SILVA JÚNIOR** – Acadêmico de Engenharia de Controle e Automação – Escola Politécnica de Pernambuco.  
E-MAIL: [mdsj@poli.com.br](mailto:mdsj@poli.com.br), [miranildo1ca@gmail.com](mailto:miranildo1ca@gmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-5645>

**OTÁVIO SOARES PINHO NETO** – Especialização em DST pela Sociedade Brasileira de DST; Mestre em Desenvolvimento Humano pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB); Doutor em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); Member of European Association for Paliative Care; Fundador e Coordenador do SAE Familiar Materno Infantil em HIV/Aids do Hospital Universitário Lauro Wanderley/Universidade Federal da Paraíba.  
E-MAIL: [drotavio.pinho@gmail.com](mailto:drotavio.pinho@gmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6186-3550>

**PAULA ÂNGELA S. M. A. CUNHA** – Profa. Dra. Associada da Disciplina de Clínica Integrada da Faculdade de odontologia da UFPB



E-MAIL: [paulasmac@yahoo.com.br](mailto:paulasmac@yahoo.com.br)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8438-0693>

**PAULO CARDOSO LINS FILHO** – Graduado em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE e graduação sanduíche na University of Pécs – Hungria; Mestre em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE; Doutorando em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

E-MAIL: [paulocardoso09@hotmail.com](mailto:paulocardoso09@hotmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1809-7168>

**RAQUEL VENÂNCIO FERNANDES DANTAS** – Especialista, Mestre e Doutora pelo Programa de Pós Graduação da Universidade Pelotas-RS; Doutorado pela Universidade do Porto(UP); Professora de Dentística do Departamento de Odontologia Restauradora/UFPB.

E-MAIL: [raquel.venancio@academico.ufpb.br](mailto:raquel.venancio@academico.ufpb.br)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7556-9408>

**RUTH VENÂNCIO FERNANDES DANTAS** – Bacharelado em Tradução /UEFB; Odontologia/UEPB; Mestranda em Dentística (FOUSP).

E-MAIL: [ruthvenancio@usp.br](mailto:ruthvenancio@usp.br)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4085-1187>

**THUANNY SILVA DE MACÊDO** – Graduada em Odontologia pela Universidade de Pernambuco – UPE; Mestre em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco UFPE; Doutoranda em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE; Especialista em Saúde Coletiva pelo Grupo CEFAPP; Habilitada em Laserterapia pela Universidade de São Paulo – USP; Habilitada em Odontologia Hospitalar pelo Programa de Residência em Odontologia Hospitalar com enfoque em Oncologia da Universidade de Pernambuco – UPE.

E-MAIL: [thuannymacedo16@gmail.com](mailto:thuannymacedo16@gmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0036-3971>



The Institute of Public Health of the University of Porto (ISPUP) was founded in 2006 and aims at creating and disseminating high quality and competitive knowledge in the broad field of public health. In 2015, the Epidemiology Research Unit (EPIUnit) was created to scale-up a large body of experience and internationally competitive research on this fundamental area of health. The EPIUnit is organized into seven research groups to cover the fundamental areas of epidemiology and public health. In 2019, the Unit was evaluated by FCT with the maximum rank of "Excellent". The institute has about 300 publications/year in international scientific journals. Its infrastructure includes nine research cohorts and one large population biobank. The institute is highly aligned with the UN 2030 Agenda and its goals: end of poverty, achieve food security and improved nutrition, ensure healthy lives and promote well-being for all, reinforce gender equality, reduce inequality within and among countries, make cities and human settlements inclusive, take urgent action to combat climate change impacts, promote inclusive societies, and build effective, accountable and inclusive institutions at all levels. Recently, The FCT approved the ITR - Laboratory for Integrative and Translational Research in Population Health, a partnership between three research units - the EPIUnit/ISPUP, the CIAFEL/FADEUP and UMIB/ICBAS - willing to promote interdisciplinary research in the area of population health.

Apoio:



**ISPUP**  
INSTITUTO DE SAUDE PUBLICA  
DA UNIVERSIDADE DO PORTO



**UFPB**



**CAPES**



**Voltar ao  
início do  
livro**