



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO PROFISSIONAL DO PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**



**CONTRIBUIÇÃO DA CITOPATOLOGIA ESFOLIATIVA NO
DIAGNÓSTICO DE LESÕES DE CAVIDADE ORAL**

NAÍZA MENEZES MEDEIROS ABRAHIM

**MANAUS
2017**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO PROFISSIONAL DO PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

NAÍZA MENEZES MEDEIROS ABRAHIM

**CONTRIBUIÇÃO DA CITOPATOLOGIA ESFOLIATIVA NO
DIAGNÓSTICO DE LESÕES DE CAVIDADE ORAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia – Mestrado Profissional, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia, na Linha de Pesquisa “Aspectos econômicos, organizacionais, epidemiológicos e de qualidade de vida do paciente”.

ORIENTADORA: Prof^a Dr^a LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO

**MANAUS
2017**

A159c **Abrahim, Naíza Menezes Medeiros**
Contribuição da citopatologia esfoliativa no diagnóstico de lesões
de cavidade oral / Naíza Menezes Medeiros Abrahim. 2017
73 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto
Dissertação (Mestrado Profissional em Cirurgia) - Universidade
Federal do Amazonas.

1. câncer de boca. 2. citologia em meio líquido. 3. cavidade oral.
4. carcinoma epidermóide. I. Fujimoto, Luciana Botinelly Mendonça
II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

NAÍZA MENEZES MEDEIROS ABRAHIM

Contribuição da citopatologia esfoliativa no diagnóstico de lesões de cavidade oral

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia - Mestrado Profissional para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia, na área de concentração "Aspectos econômicos, organizacionais, epidemiológicos e de qualidade de vida do paciente".
Orientadora: Prof^a Dr^a Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto

BANCA EXAMINADORA



Prof^a Dr^a Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto, Presidente
Faculdade de Medicina – PPGRACI – UFAM



Prof. Dr. George Pessoa de Jesus, Membro Interno
Faculdade de Odontologia – PPGRACI – UFAM



Prof^a Dr^a Eliane Pedra Dias, Membro Externo
Faculdade de Medicina - UFF

Defesa de Dissertação realizada na Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Amazonas, Manaus – AM, em 19 de setembro de 2017.

A DEUS.

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de tudo, que, pelo seu grande amor, salvou-me da perdição em que nasci, fazendo-me sua filha, e concedendo-me o privilégio de, em tudo, depender da sua soberana vontade. Toda honra e glória a Ele, pela força, pelo consolo, por cada necessidade suprida, pela proteção de cada dia, pela capacidade, pela oportunidade de crescer e servi-lo. Pelas portas abertas para esse mestrado e porque tem me concedido capacidade para continuar e prosseguir. “Porque dEle, por Ele e para Ele são todas as coisas”.

Aos meus pais e irmãos, por todo incentivo, investimento e dedicação destinados a minha educação, exemplos ímpares. Por toda grande sabedoria e amor dedicado a mim.

A meu grande amor, marido e amigo, Frederico Jorge de Moura Abraham, por todo amor dedicado a mim, o qual se mostra paciente, benigno e que acredita sempre no melhor de Deus para nossas vidas.

À minha querida orientadora, Prof^a Dr^a Luciana Botinelly M. Fujimoto, que sempre acreditou e confiou em mim. Minha humilde gratidão, pela oportunidade de aprender e passar seus preciosos conhecimentos a mim. Por toda humildade, disposição, responsabilidade, simpatia, incentivo, conselhos e paciência. Muito além do título de orientadora, uma amiga. De coração, minha gratidão.

Ao Professor e Mestre, Jeconias Câmara, por toda dedicação, contribuição e empenho no aprendizado de Patologia Oral. Bem como a oportunidade de aprender um pouco mais da vida docente e me incentivar em minha vida acadêmica e profissional.

À Prof^a Dr^a Eliane Pedra Dias, que nos abriu as portas para o mundo da citologia oral, sem a qual esse projeto não teria sido possível, sem suas orientações e *expertise* que essa área lhe proporcionou com anos de dedicação.

Aos professores do programa de pós graduação em Cirurgia, por todo conhecimento passado a nós e todo esforço em fazer este mestrado crescer. Em especial ao Prof Dr Ivan Tramuja, por toda perseverança, empenho e dedicação em fazer este programa operar da melhor maneira possível.

Aos meus colegas e companheiros de turma, pela companhia e amizade nesta jornada.

Aos professores, funcionários, colaboradores e técnicos do Departamento de Patologia e Medicina Legal pela disposição, boa vontade em atender nossos pedidos e o desejo de colaborar com a presente pesquisa, sem falar da torcida para que sempre desse tudo certo.

Aos residentes em Anatomia Patológica e Patologia Oral e Maxilo Facial, Monique Freire, Tigran Chehuan, Renata Gualberto e Moyara Lima, pela amizade e grande ajuda no diagnóstico de nossos casos.

Ao laboratório LAPAC, pelo acolhimento e pela disponibilização de seus equipamentos, sem os quais essa pesquisa não seria executada. Em especial à Dr^a Elizabeth Azevedo que me fez sentir em casa, com toda sua simpatia e atenção dispensada. A todos os técnicos pela colaboração, amizade e ambiente agradável que tivemos durante a execução do projeto.

À equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), pela sua grande ajuda no recrutamento e cirurgias dos pacientes.

À Dr^a Lia Mizobe Ono, pela preocupação e zelo com os pacientes, bem como todo vínculo de diagnóstico ao tratamento efetivo dos mesmos.

Ao Dr. André Barreiros, a quem chamo de amigo, por toda disponibilidade, tempo e atenção dedicado a este projeto, e pelos conselhos de vida.

À toda equipe do Centro de Especialidades Odontológicas Norte (CEO-Norte), pelo carinho, amizade e colaboração.

Às graduandas de Odontologia Maria Isabel Said e Ketlen Maria Bier, pela ajuda no atendimento aos pacientes.

“O cavalo se prepara para a batalha,
mas a vitória vem do Senhor.”

Provérbios 21:31

RESUMO

JUSTIFICATIVA: O câncer de boca é considerado em todo o mundo como um grave problema de saúde pública, sendo mais incidente em países em desenvolvimento. Sua evolução pode ser insidiosa, sendo na maioria das vezes diagnosticado apenas em estágios avançados, em que cirurgias mutiladoras são realizadas, associadas ou não a tratamento adjuvante. Como em outras neoplasias, a precocidade do diagnóstico é atividade prioritária para a realização de tratamentos menos agressivos e na melhoria da sobrevivência. Uma atividade que pode contribuir para o diagnóstico precoce de lesões orais e de orofaringe, com ou sem repercussão clínica mais evidente, é a citologia esfoliativa, técnica ainda não implementada para avaliação das referidas lesões no Estado do Amazonas. **OBJETIVOS:** Avaliar a eficácia do uso da citopatologia esfoliativa para diagnóstico de lesões de cavidade oral antes de sua remoção cirúrgica. **MÉTODOS:** Foram selecionados pacientes com indicação de biópsia incisional ou excisional de lesões de cavidade oral e orofaringe, atendidos no Centro de Especialidade Odontológica Norte e na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas, ambos em Manaus-AM. Antes da realização da biópsia, e após anuência do paciente, foi realizado preenchimento de formulário para obtenção de dados clínicos, seguido de fotodocumentação da lesão e de coleta de material citológico para confecção de esfregaços convencional e em meio líquido. Estes foram fixados e então corados pela técnica de Papanicolau. Os resultados das técnicas de citologia foram comparados entre si e com aqueles obtidos na avaliação histopatológica. **RESULTADOS:** A amostra foi constituída de 50 pacientes, na qual 30 eram do sexo feminino e 20 do sexo masculino. E em 70% dos casos a lesão foi interpretada à histopatologia como de natureza benigna e em 30%, como maligna. A localização preferencial das lesões benignas foi em lábio e das lesões malignas, em língua, sendo que destas, a mais prevalente foi o carcinoma escamocelular, com 15 casos. O perfil dos pacientes com diagnóstico de malignidade foi de pacientes do sexo masculino, tabagistas e etilistas. Quando os dois métodos de citologia foram comparados entre si foram obtidos os seguintes resultados: sensibilidade 100%, especificidade 97%, acurácia 97%, Kappa 0,91. Com relação à acurácia do diagnóstico citológico com o histopatológico, a sensibilidade foi de 86,6%, a especificidade de 100%, o VPP 100%, o VPN 94,5%, Kappa 0,958 e acurácia 96%. **CONCLUSÕES:** Os métodos de citologia tradicional e em meio líquido foi capaz de identificar e classificar as alterações celulares características de malignidade e possuem alta sensibilidade e especificidade, sem que houvesse diferenças significativas entre as duas técnicas testadas. As técnicas de citologia se mostraram reprodutíveis e se bem indicadas podem ser utilizadas rotineiramente para detecção precoce de lesões malignas.

PALAVRAS CHAVE: câncer de boca, citologia em meio líquido, cavidade oral, carcinoma epidermóide.

ABSTRACT

JUSTIFICATION: Oral cancer is considered worldwide as a major public health problem, more common in developing countries. The evolution can be insidious, and often diagnosed only in advanced stages with mutilating surgeries, associated or not with adjuvant treatment. As in other cancers, early diagnosis is a priority activity to perform less aggressive treatments and improving survival. An activity that can contribute to the early diagnosis of lesions with or without evident clinical repercussion is exfoliative cytology; technique is not yet implemented for the diagnosis of oral lesions in the Amazonas's state. **OBJECTIVES:** The aim of this study is to evaluate the efficacy of the use of exfoliative cytology for the diagnosis of oral cavity and oropharyngeal lesions, prior to its surgical removal. **MATERIAL AND METHODS:** Patients with an incisional or excisional biopsy of oral cavity lesions attended at the Dental North Specialty Center and the Oncology Control Center Foundation of the State of Amazonas, both in Manaus-AM, were selected. Before completing the biopsy, and after patient's consent, a form was filled out to obtain clinical data, followed by photodocumentation of the lesion and collection of cytological material for the preparation of conventional smears and in a liquid medium. These were fixed and then stained by the Papanicolaou technique. The results of the cytology techniques were compared with each other and with those obtained in the histopathological evaluation. **RESULTS:** The study sample was composed of 50 patients, 30 females and 20 males. In 70% of the cases, the lesions were histological interpreted as benign and 30% as malignant. Squamous cell carcinoma was the most prevalent lesions, with 15 cases, the benign lesions preferential site was lip and the malignant lesions were tongue, the profile's patients diagnosed with malignancy was of male patients, smoker and alcohol use. When comparing the two methods of cytology we obtained 100% sensitivity, specificity 97%, accuracy 97%, Kappa 0.91. Regarding the accuracy of the cytological and histopathological diagnosis, sensitivity was 86.6%, specificity 100%, PPV 100%, NPV 94.5%, Kappa 0.958 and accuracy 96%. **CONCLUSIONS** Traditional and liquid based cytology methods were able to identify and classify cell changes with characteristics of malignancy and have high sensitivity and specificity, without significant differences between the two techniques tested. Cytology techniques have proven reproducible and, if well indicated, can be routinely used for the early detection of malignant lesions.

KEY WORDS: oral cancer, liquid based cytology, oral cavity, squamous cell carcinoma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------------|---|----|
| Quadro 1 | Possíveis mecanismos de fatores de risco envolvidos no processo de carcinogênese oral..... | 17 |
| Figura 1 | Estimativa de taxas de casos incidentes, em ambos os sexos, de câncer de lábio e cavidade oral, em todo o mundo em 2012 | 16 |
| Figura 2 | Fluxograma atividades do projeto..... | 35 |
| Figura 3 | Processo de preparação da amostra ThinPrep®..... | 37 |
| Figura 4 | Caso clínico ilustrativo para futura confecção de atlas digital de lesões orais. A. Paciente apresentando lesão exofítica em palato com diagnóstico de fibroma ossificante periférico; B. Histopatologia: Proliferação de fibroblastos associado a formação de material mineralizado(HE, 10x) | 51 |
| Figura 5 | Achados clínico-patológicos ilustrativos para futura confecção de atlas digital de lesões orais. A. Paciente apresentando lesão nodular em língua; B. Histopatologia: Presença de proliferação de nichos de células epiteliais, infiltrando a lâmina própria, em carcinoma epidermóide bem diferenciado (HE, 10x) | 52 |
| Figura 6 | Achados clínico-citopatológicos ilustrativos para futura confecção de atlas digital de lesões orais. A. Lesão úlcero-vegetante em região retromolar com diagnóstico de carcinoma escamocelular. B. Citologia convencional com presença de células atípicas, hiper Cromáticas. C. Citologia em meio líquido do mesmo paciente, notar diminuição de debris celulares (Papanicolaou, 40x)..... | 52 |
| Figura 7 | Caso 1: Aspecto clínico crostoso de lesão localizada em pele de lábio inferior. | 55 |
| Figura 8 | Caso 2: Aspecto clínico da lesão localizada em submucosa de lábio inferior | 55 |
| Gráfico 1 | Distribuição dos 50 pacientes atendidos no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com sexo | 45 |
| Gráfico 2 | Distribuição dos 50 pacientes atendidos no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com a faixa etária | 45 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------------|--|----|
| Tabela 1 | Exemplo de tabela de contingência correlacionando os resultados citológicos com os histopatológicos | 41 |
| Tabela 2 | Distribuição das lesões dos 50 pacientes atendidos no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com a localização das mesmas | 46 |
| Tabela 3 | Diagnósticos histopatológicos dos 50 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, de acordo com a etiologia e caracterização da lesão | 47 |
| Tabela 4 | Distribuição dos 50 pacientes no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com o hábito de fumar e a presença de lesão maligna à histopatologia | 48 |
| Tabela 5 | Distribuição dos 50 pacientes no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com consumo de álcool e presença de lesão maligna à histopatologia | 48 |
| Tabela 6 | Distribuição dos 50 pacientes no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com sexo do paciente e presença de malignidade no resultado da histopatologia | 49 |
| Tabela 7 | Análise da acuidade entre o diagnóstico citológico e o exame histopatológico, dos 50 pacientes no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017..... | 50 |
| Tabela 8 | Análise da acuidade entre o diagnóstico citológico tradicional e em meio líquido, em 48 pacientes no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017..... | 50 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|-------------------|--|
| CEO | Centros de Especialidade Odontológica |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos |
| COEP-SEMSA | Comitê de Avaliação de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Secretaria Municipal de Saúde |
| CTCs | Células Tumorais Circulantes |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico |
| DPML | Departamento de Patologia E Medicina Legal |
| E_0 | Erro amostral tolerável |
| FCECON | Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas |
| FM | Faculdade de Medicina |
| FO | Faculdade de Odontologia |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| HPV | Papiloma Vírus Humano |
| NNN | nitrosamina N-nitrosornicotina, |
| n_0 | Tamanho da amostra |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| NNK | 4-(metilnitrosamina-1-(3-piridil)-1-butanona |
| ® | Marca registrada |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| UFAM | Universidade Federal do Amazonas |
| % | Por Cento |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 13 |
| 2 | JUSTIFICATIVA..... | 15 |
| 3 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 16 |
| 3.1 | <i>Epidemiologia dos Cânceres de Boca</i> | 16 |
| 3.2 | <i>Etiopatogênese</i> | 17 |
| 3.2.1 | Tabaco e Álcool | 18 |
| 3.2.2 | Papiloma Vírus Humano | 20 |
| 3.3 | <i>Métodos de diagnóstico</i> | 21 |
| 3.4 | <i>Uso da citologia no diagnóstico das lesões orais</i> | 24 |
| 4 | OBJETIVOS..... | 30 |
| 4.1 | <i>Objetivo geral</i> | 30 |
| 4.2 | <i>Objetivo específico</i> | 30 |
| 5 | MÉTODOS | 31 |
| 5.1 | <i>Modelo de estudo</i> | 31 |
| 5.2 | <i>Universo de estudo</i> | 31 |
| 5.3 | <i>Informações éticas e de financiamento</i> | 33 |
| 5.4 | <i>Atividades de pesquisa</i> | 33 |
| 5.5 | <i>Análises dos dados</i> | 38 |
| 5.6 | <i>Equipe científica</i> | 41 |
| 5.7 | <i>Cronograma</i> | 42 |
| 6 | RESULTADOS..... | 43 |
| 7 | DISCUSSÃO..... | 51 |
| 8 | CONCLUSÕES..... | 57 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 58 |
| | APÊNDICES | 65 |
| | <i>Apêndice A</i> | 65 |
| | <i>Apêndice B</i> | 67 |
| | ANEXOS..... | 69 |
| | <i>Anexo A - Parecer Comitê de Ética em Pesquisas UFAM</i> | 69 |
| | <i>Anexo B - Carta de Anuência FCECON</i> | 72 |
| | <i>Anexo C - Carta de Anuência SEMSA</i> | 73 |

1 INTRODUÇÃO

A ocorrência do câncer de boca tem aumentado a cada ano em muitas partes do mundo (PETERSEN, 2005), sendo esperados por ano cerca de 270.000 novos casos e 145.000 mortes, das quais mais de dois terços ocorrerão em países em desenvolvimento (SUBRAMANIAN et al., 2009; RIVEIRA, 2015). A faixa etária mais prevalente é acima dos 40 anos, apesar de ter havido um aumento de mortalidade em adultos jovens (SUÁREZ et al., 2009). A mortalidade, na maioria dos países, tem sido estimada em 3 - 4 por 100.000 habitantes para homens e 1,5 - 2,0 por 100.000 para mulheres. A língua é a região mais acometida no câncer intraoral em europeus e na população americana, representando de 40 – 50% dos casos (WARNAKULASURIYA, 2009). Dentre os cânceres orais, o carcinoma epidermóide representa 95% dos casos, sendo mais comum em homens, em faixa etária acima dos 45 anos, localizado em língua ou em assoalho bucal (PETERSEN, 2005; WAAL, 2013).

Quanto à etiologia do carcinoma epidermóide de boca, o tabaco e o álcool são os principais fatores de risco associados, além de radiação solar (WARNAKULASURIYA, 2009; RIVEIRA, 2015). Porém, agentes biológicos, como os vírus Epstein Barr, Herpes Simples, da imunodeficiência humana e o adenovírus, já foram sugeridos como possíveis causadores do desenvolvimento dos carcinomas orais (PEREIRA et al., 2007, NEVILLE, 2016). Um dos agentes mais discutidos atualmente é o Papilomavírus humano (HPV), o qual já foi associado a outros tipos de cânceres, dentre eles, tonsilas faringianas, laringe, esôfago, colo uterino, vulva e pênis, sendo os subtipos de HPV-16, 18, 31 e 33 os mais fortemente associados à displasia e ao carcinoma epidermóide (MEURMAN, 2010; BETIOL; VILLA; SICHERO; 2013).

De maneira geral, os estudos realizados permitem considerar o HPV como o agente causal mais associado ao câncer de colo de útero. No entanto, ainda não se pode estabelecer com precisão o real papel desse vírus na carcinogênese oral (JIANG; DONG, 2017).

Exame clínico e biópsia seguida de análise histopatológica são os métodos de diagnóstico clássicos para detecção de lesões pré-cancerizáveis e malignas (FORMAN; CHUANG; AUGUST, 2015). Nas últimas décadas, a citopatologia de

lesões em mucosa oral vem sendo utilizada como método de diagnóstico de danos celulares prévios ao aparecimento de lesões clínicas mais evidentes (SOUZA et al., 2014). Para o clínico, a citopatologia oral pode ser de extrema valia, complementando os achados do exame clínico e auxiliando no diagnóstico final, bem como na detecção de lesões pré-malignas e malignas em estágios iniciais, nos grupos de alto risco, como alcoolistas contumazes, fumantes e mascadores de tabaco (SEGURA et al., 2015; FORMAN; CHUANG; AUGUST; 2015).

A citopatologia de cavidade oral também pode ser importante na definição diagnóstica de lesões infecciosas, como leucoplasia pilosa, candidíase, herpes e paracoccidiodomicose, e de pênfigo, além de avaliar resultados terapêuticos após cirurgia, radioterapia e quimioterapia (MEHROTRA, 2006; SEKINE et al., 2017).

A aplicação de novas técnicas moleculares tem impulsionado o estudo de citopatologia oral para detecção de câncer oral, pois a análise genética de marcadores moleculares permite a detecção de alterações antes que a morfologia celular esteja alterada e antes que essas mudanças sejam clinicamente visíveis (SOUZA et al., 2014; SEGURA et al., 2015; HE et al., 2016).

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia do uso da citopatologia esfoliativa para diagnóstico de lesões de cavidade oral, antes de sua remoção cirúrgica.

2 JUSTIFICATIVA

Embora o governo do Estado do Amazonas tenha instituído a citopatologia como método para diagnóstico de câncer cervical, incluindo as atividades desenvolvidas através das técnicas tradicional e de meio líquido (barco Pai, o qual atende a comunidades ribeirinhas), para lesões de cavidade oral, essa não é amplamente utilizada. Esta situação revela a necessidade de implantação, validação e divulgação da mesma entre os profissionais de saúde, os quais podem beneficiar seus pacientes com uma modalidade de rastreamento diagnóstico mais rápido.

Considerando o papel do cirurgião dentista na atuação da Patologia Oral e Maxilo Facial, reconhecida segundo os artigos 77 e 78 da Resolução n.º 63/2005, do Conselho Federal de Odontologia, e da Resolução n.º 1.844 de 2008, do Conselho Federal de Medicina; considerando a implantação pela Universidade Federal do Amazonas do primeiro Programa de Residência Profissional em Patologia Oral e Maxilo Facial do país, no ano de 2013, onde há treinamento e formação de massa crítica capacitada para o serviço de diagnóstico citológico e histopatológico, a presente pesquisa visa ampliar a demanda de casos avaliados nesse serviço, assim como contribuir com o diagnóstico e tratamento de pacientes com lesões orais no Estado do Amazonas, por intermédio da disponibilização e acessibilidade aos serviços de diagnósticos citológico e histopatológico de afecções da região do complexo maxilo-facial.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Epidemiologia do Câncer de Boca

O câncer de boca, que compreendem as lesões localizadas em lábio e cavidade oral, correspondem às neoplasias malignas de maior frequência na categoria dos cânceres de cabeça e pescoço (WARNAKULASURIYA, 2009). São lesões particularmente insidiosas, pois seus estágios iniciais muitas vezes não são notados pelos pacientes, podendo progredir sem produção de dor ou sintomas. O câncer de boca possui altas taxas de incidência e de mortalidade, sendo considerado um grande problema de saúde pública (FREITAS et al., 2016).

Mundialmente, são esperados por ano cerca 270.00 novos casos e 145.000 mortes por câncer de boca, dos quais mais de dois terços são oriundos de países em desenvolvimento (SUBRAMANIAN et al, 2009; WARNAKULASURIYA, 2009), tendo como os países mais incidentes: Bangladesh, Hungria, Ilhas Maldivas, Paquistão, Papua-Nova Guiné, Sri Lanka (Figura 1) (IARC, 2012).

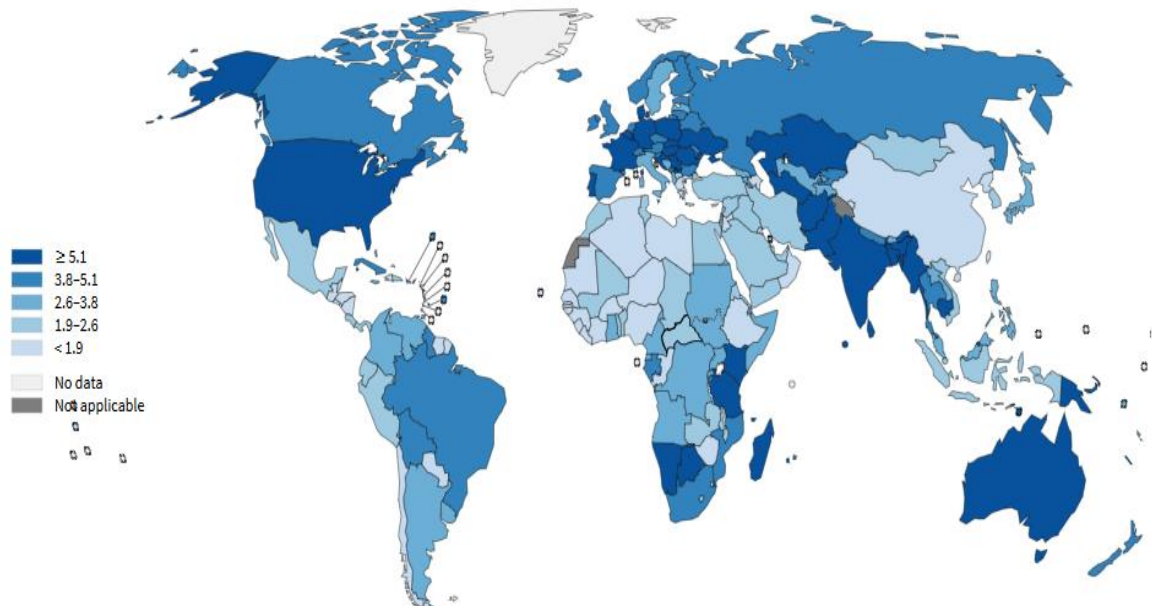


Figura 1. Estimativa de taxas de casos de câncer de lábio e cavidade oral incidentes, em ambos os sexos, em todo o mundo em 2012

Fonte: IARC (2012).

Na América do Sul, o câncer de boca e de faringe é o 5º mais incidente em homens e o 6º, em mulheres. Os países com maior incidência de casos são Argentina, Brasil e Uruguai (WARNAKULASURIYA, 2009).

No Brasil, são esperados 15.490 novos casos a cada ano, sendo 11.140 homens e 4.350 mulheres, representando o 5º câncer mais comum em homens e o 9º em mulheres. A região mais acometida é a língua, seguida de assoalho bucal (INCA, 2016).

O Sudeste é a região de maior incidência nacional, tendo o estado de São Paulo a maior quantitativo de novos casos, estimados em 4.360. Na região Norte foram estimados 450 novos casos desse câncer, dos quais 100 para o Estado do Amazonas, sendo 70 para homens e 30 para mulheres (INCA, 2016).

3.2 Etiopatogênese

A carcinogênese oral possui caráter multifatorial, em que vários agentes são apontados como elementos importantes em sua etiologia, tais como: tabagismo, alcoolismo, infecções, deficiências nutricionais, traumatismos crônicos e em casos de câncer de lábio, a luz solar (NEVILLE, 2016).

Meurman (2010), em uma revisão de literatura, cita os possíveis mecanismos de alguns fatores de risco relacionados ao câncer oral (Quadro 1).

Quadro 1. Possíveis mecanismos de fatores de risco envolvidos no processo de carcinogênese oral.

| Fatores de risco | Mecanismo com potencial carcinogênico |
|--------------------------------------|---|
| Biofilme oral | <ul style="list-style-type: none"> • Indução da proliferação celular, inibição da apoptose, interferência nos mecanismos de sinalização celular • Interação mutagênica com a saliva |
| Doença periodontal | <ul style="list-style-type: none"> • Ação microbiana nas reações oncogênicas inflamatórias e nos proto-oncogenes |
| <i>Streptococcus viridans</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Interferência nos mecanismos de sinalização celular • Conversão do etanol em acetaldeído |
| <i>Candida albicans</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Mudanças displásicas na leucoplasia oral • Conversão do etanol em acetaldeído |
| Papilomavírus humano (HPV) | <ul style="list-style-type: none"> • Imortalização das células epiteliais |

O tabaco e o álcool são os principais fatores de risco para o câncer de cavidade oral, os quais serão detalhados nas seções seguintes (PURKAYASTHA et al., 2016).

3.2.1 Tabaco e Álcool

O ato de fumar/mascar tabaco pode causar reações oxidativas nos tecidos, que têm sido implicadas na iniciação de reações que produzem radicais livres nos eventos celulares. Um aumento da permeabilidade da mucosa bucal facilita a passagem da N-nitrosonor nicotina, uma das nitrosaminas carcinogênicas do cigarro (PERÉZ-ORTUÑO et al., 2016).

A nitrosamina N-nitrosonor nicotina (NNN) e a 4-(metilnitrosamina-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) são sugeridas como participantes da carcinogênese do tabaco e a hidroxilação é uma das formas de metabolização destas substâncias, as quais também podem ser formadas endogenamente. A metilação do DNA pela NNK da nicotina pode ser uma hipótese na carcinogênese do cigarro. A nicotina atua inibindo a apoptose, sendo considerada um promotor de tumor. Ela tem capacidade de modular os dois maiores responsáveis das cascatas enzimáticas intracelulares, a proteína quinase C e as proteínas quinases ativadas por mitógenos, que são reconhecidas como capazes de inibir a apoptose. Suas modulações resultam na supressão do processo fisiológico da morte celular programada (PERÉZ-ORTUÑO et al., 2016).

Liu e colaboradores (2015) afirmam que os asiáticos possuem alto risco de câncer bucal comparados a outros grupos raciais e étnicos, atribuído ao estilo de vida daqueles particularmente que praticam a mastigação da noz de areca. Os autores afirmam entre todos os estímulos oncogênicos, que os ingredientes da noz de areca desempenham um papel essencial na regulação dos fenótipos oncogênicos e que a citotoxicidade induzida pela noz de areca e a genotoxicidade no epitélio oral normal conduzem a uma maior susceptibilidade à formação de tumores.

O etanol não é um agente carcinogênico e não é capaz de causar dano direto ao DNA, entretanto, o seu primeiro produto metabólico, originado a partir da ação da enzima álcool desidrogenase, o acetaldeído, tem ação mutagênica. O acetaldeído é capaz de induzir alterações celulares, como a quebra da fita de DNA, sendo

considerado um agente genotóxico. A ingestão de álcool eleva o metabolismo do fígado, e ainda altera o metabolismo intracelular das células epiteliais com as quais entra em contato. Este prejuízo da função celular pode ser exacerbado se houver a presença de deficiências nutricionais, podendo causar irritação local, de acordo com a variedade de bebidas alcoólicas e a quantidade de etanol nelas contida, a proporção ingerida, bem como a frequência do hábito (FREITAS et al., 2016).

O consumo excessivo e crônico de bebidas alcoólicas, ainda que não esteja associado ao hábito de fumar, aumenta o risco de desenvolvimento de câncer (FILHO, 2013). O álcool age diretamente na mucosa bucal, irritando-a através de seus componentes químicos, como substâncias aromáticas, alcaloides, hidrocarbonetos policíclicos, entre outros, pois pode alterar tanto a permeabilidade da membrana e atuar como solvente para certos carcinógenos, como aumentar sua absorção celular (FREITAS et al., 2016).

O tabaco e consumo excessivo de álcool podem agir separadamente ou sinergicamente (WARNAKULASURIYA, 2009; FILHO, 2013). Esses fatores são geralmente coexistentes tornando difícil avaliá-los individualmente. Estudos demonstram que o álcool e tabaco juntos contribuem com mais 80% no risco de desenvolvimento para câncer de boca. Alcoólatras e fumantes têm 38 vezes mais chances de risco de câncer do que os não usuários destes produtos (WARNAKULASURIYA, 2009; FILHO, 2013, SANTIS et al., 2017).

A associação entre o fumo e o álcool na etiologia do câncer de boca está associada com a ação de aumento da permeabilidade da mucosa causado pelo álcool, o qual pode ocasionar um aumento da penetração dos carcinógenos presentes no tabaco (FREITAS et al., 2016).

De acordo com Neville (2016), o uso de tabaco pode induzir a lesões orais potencialmente malignas como a leucoplasia e a fibrose oral submucosa. A leucoplasia é mancha branca ou placa que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença. Mais de 80% dos pacientes com leucoplasia são fumantes, e mais de um terço dos carcinomas orais possui estreita relação com as leucoplasias (NEVILLE, 2016).

A fibrose oral submucosa é uma condição potencialmente maligna de alto risco, caracterizada por cicatrização crônica e progressiva da mucosa oral, afetando mais de 5 milhões de pessoas só na Índia (NEVILLE, 2016). A etiologia está relacionada ao uso do *betel quid*, uma mistura que inclui noz de areca e tabaco. A

fibrose parece ser induzida pela noz de areca e a carcinogênese pelo tabaco. Clinicamente, a maioria dos pacientes apresenta sensação de queimação inicialmente, podendo haver presença de vesículas, secura, úlceras, rigidez, seguidas de fibrose. Possui um índice de transformação maligna de 7 a 30% e não regride com a interrupção do hábito (ARAKERI; BRENNAN, 2013; NEVILLE, 2016).

3.2.2 Papilomavírus humano

Os Papilomavírus humanos (HPVs) são vírus ubíquos, de DNA circular de fita dupla, não envelopados, pertencentes à família *Papillomaviridae*, com cerca de 8.000 pares de bases e medindo 55 nm de diâmetro. São vírus epiteliotrópicos, e naqueles epitélios estratificados, tais como o oral, a proliferação ocorre apenas na camada basal (PRINGLE, 2014; KIM, 2016).

Mais de 150 tipos de HPV foram identificados em várias lesões como verrugas cutâneas e anogenitais a verruga vulgar e está firmemente estabelecido como agente etiológico em neoplasia intra-epitelial cervical, vulvar, peniana e displasia e carcinoma anal (PRINGLE, 2014; KIM, 2016; WALVIK et al., 2016). Os genótipos anogenitais de HPV de baixo risco e alto risco são disseminados por contato sexual, e os mesmos genótipos virais foram identificados em condilomas orais, papilomas escamosos e carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço (PRINGLE, 2014; KIM, 2016; NEVILLE, 2016).

Os estudos para detecção da presença do HPV em mucosa oral normal ou em tecidos neoplásicos evidenciam que este vírus parece infectar persistente ou frequentemente a boca. Os subtipos 16 e 18 são frequentemente estudados na literatura, porém os graus de sensibilidade de detecção da presença de HPV podem variar segundo a amostra a ser analisada e técnica a ser utilizada (KIM, 2016).

A hipótese do papel do HPV em cânceres da cabeça e pescoço, principalmente em carcinoma epidermóide de boca, é suportada pela observação de que a mucosa bucal possui características histológicas e propriedades semelhantes à mucosa vaginal (PRINGLE, 2014).

Evidência de um papel etiológico para o HPV no carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço tem tido destaque nas últimas décadas, visto que o HPV-16 de alto risco tem sido detectado em muitos carcinomas nesta região. No entanto,

quando os casos são estratificados de acordo com a localização, a prevalência de DNA do HPV-16 é menor (13% - 47,5%), como no carcinoma de células escamosas da cavidade oral (borda lateral da língua, assoalho, palato mole, gengiva) em comparação com os carcinomas dos tecidos orofaríngeos (60% -100%), que incluem as tonsilas palatinas e o tecido tonsilar na base da língua (PRINGLE, 2014).

Várias correlações sugestivas e consistentes entre infecção por HPV e câncer bucal têm sido relatadas em todo o mundo, contudo, muitos fatores, tais como estudo de grupos controle, métodos de investigação, diferenças raciais e sexuais e os locais anatômicos da cavidade oral devem ser considerados e classificados de forma a evitar resultados independentes (KIM, 2016).

3.3 Métodos de diagnóstico

O diagnóstico precoce do câncer bucal é uma prioridade da saúde pública uma vez que a detecção precoce da malignidade resulta em diminuição da morbidade após o tratamento e melhor prognóstico do paciente. Uma vez que a maioria dos tumores são visíveis, o exame clínico e a palpação constituem o primeiro passo no estudo e diagnóstico de lesões orais (PÉREZ et al., 2015).

Em geral, os pacientes com câncer oral têm o diagnóstico realizado tardiamente, acarretando tratamentos complexos, mutilantes e de alto custo, tanto financeiro, como social, e de prognóstico sombrio (PALASZ et al., 2017). O diagnóstico precoce representa a atividade mais importante para alterar esse panorama. Os recursos de que os profissionais da área da saúde, principalmente os cirurgiões-dentistas, dispõem são o diagnóstico clínico associado à biópsia com exame histopatológico e exames de imagem (AVON; KLIEB, 2012; CHEN, et al., 2016; HADZIABDIC; SULEJMANAGIC; KURTOVIC-KOZARIC, 2017).

A precisão do diagnóstico clínico e do exame de biópsia oral podem ter um profundo impacto na detecção precoce de lesões potencialmente malignas. Pacientes que são diagnosticados precocemente têm uma sobrevida melhor, variando de 60% a 90%. Em contraste, nos casos de diagnóstico tardio, a sobrevida varia entre 20% e 50% (PALASZ et al., 2017).

A cavidade oral é facilmente disponível para o exame físico, o qual permite que cirurgiões dentistas e médicos possam detectar o câncer oral em seu estágio inicial. Entretanto, o período de tempo entre o aparecimento dos primeiros sinais da doença

e o estabelecimento do diagnóstico é geralmente muito longo. Isso acontece porque os clínicos não têm qualquer suspeita sobre a doença ser maligna ou simplesmente não reconhecem condições pré-malignas. A falta de educação especializada é um obstáculo que dificulta o reconhecimento de lesões pré-cancerosas nas fases iniciais. Há necessidade e urgência de programas de educação contínua para melhorar a capacidade de diagnóstico entre os profissionais, considerando que os sinais e sintomas do câncer oral variam (HADZIABDIC; SULEJMANAGIC; KURTOVIC-KOZARIC, 2017).

O manejo adequado de uma lesão de mucosa oral começa com o exame físico, e o padrão-ouro para o diagnóstico de doença é a biópsia tecidual seguida de exame histopatológico. O ambiente oral coloca desafios para a coleta de uma amostra de tecido viável que será adequado para o diagnóstico, devido à umidade e confinamento da cavidade oral (AVON; KLIEB, 2012).

Um exame odontológico abrangente inclui avaliação visual e tátil dos tecidos moles orais. Uma vez identificada uma lesão oral, o clínico deve realizar um protocolo padrão, começando com a obtenção e documentação da história pertinente, incluindo duração, antecedentes, sintomas e alterações na aparência, bem como medidas diagnósticas e terapêuticas prévias. A localização, tamanho, cor e consistência ou textura da lesão devem ser documentados, o que pode ser facilitado pela fotografia. O diagnóstico diferencial orientará as decisões de gestão, incluindo a decisão de obter uma amostra de biópsia (AVON; KLIEB, 2012; HADZIABDIC; SULEJMANAGIC; KURTOVIC-KOZARIC, 2017).

A biópsia tecidual é uma ferramenta indispensável, já que o manejo adequado da doença da mucosa bucal começa com o diagnóstico. Apesar de existirem uma grande variedade de técnicas e dispositivos de biópsia, o objetivo fundamental é obter uma amostra de tecido representativa para facilitar a interpretação histológica (CHEN et al., 2016). Deve-se ainda evitar inúmeros tipos de artefatos que podem afetar a peça de biópsia, sendo que os mais comuns são esmagamento, cisão, fragmentação, pseudocistos e hemorragia. Eles são causados principalmente pela manipulação inadequada dos tecidos, mas podem decorrer também após injeção intra-lesional, por acondicionamento inadequado, fixação imprópria, congelamento e fulguração da amostra (MELO et al., 2011).

A adequada eleição do local da lesão a ser removida, a escolha correta da técnica de biópsia e a sua execução são pré-requisitos essenciais para o êxito desse

exame, possibilitando que um espécime representativo seja analisado histologicamente, chegando a um diagnóstico definitivo e evitando que outros procedimentos sejam necessários (MELO et al., 2011; AVON; KLIEB, 2012; HADZIABDIC; SULEJMANAGIC; KURTOVIC-KOZARIC, 2017).

Forman, Chuang, August (2015) examinaram a taxa de discrepância entre a impressão clínica e o diagnóstico histológico de lesões orais e concluíram que a hipótese clínica não é uma alternativa aceitável para determinar o diagnóstico histopatológico em todas as lesões orais. Os autores enfatizam a necessidade de um melhor preparo dos profissionais para formular hipóteses clínicas diagnósticas, tanto para expedir recomendações ao paciente, quanto para exame de biópsia.

Schmidt e colaboradores (2016) em seu estudo investigaram a aplicação da biópsia líquida em pacientes de cabeça e pescoço, visando o emprego de ferramentas diagnósticas não invasivas no campo da oncologia. A análise é feita a partir de derivados tumorais circulantes no sangue do paciente, o qual inclui a análise de DNA de tumor circulante, células tumorais circulantes intactas (CTCs) e exosomas. Estes derivados de tumor circulantes fornecem vias de investigação que podem ser representativas de um tumor primário. Em pacientes com câncer em estágio avançado, esses derivados tumorais são encontrados em quantidades maiores, atribuídas a maior volume de atividade celular (apoptose, autofagia), CTCs lisadas e desprendimento de tumores necróticos. A coleta de amostras no pré-operatório, bem como pós-tratamento podem revelar aqueles pacientes em risco de recidiva devido à presença de doença residual, ou surgimento de populações subclonais resistentes. Esta modalidade não é aplicada rotineiramente devido aos seus altos custos.

Segundo PÉREZ e colaboradores (2015) é fundamental interpretar os resultados de estudos de imagem a fim de determinar o local e a dimensão do tumor. Tomografia computadorizada e ressonância magnética são indicadas como estudos iniciais e podem ajudar a determinar o envolvimento de tecidos moles e ossos. É importante combinar as técnicas de imagem adequadamente para obter a maior eficácia e sensibilidade possíveis, pois isso pode melhorar significativamente os resultados dos pacientes.

É crucial detectar lesões malignas e avaliá-las com técnicas de imagens adequadas para estadiar a doença e detectá-la em fases iniciais. Os traços característicos das lesões malignas em radiografias incluem atrofia da lâmina

cortical, defeitos osteolíticos únicos e multiloculares com uma área osteoesclerótica inicial. Em fases posteriores, as cristas de defeitos ósseos tornam-se finas e os dentes perdem o suporte ósseo local. A tomografia computadorizada é uma ferramenta padrão para a detecção dos tumores primários, bem como sua infiltração óssea local (PALASZ et al., 2017).

3.4 Uso da citopatologia no diagnóstico das lesões orais

O epitélio bucal mantém sua homeostase pelo processo de renovação celular contínuo. As alterações nesse processo de maturação epitelial podem ser observadas através da citopatologia, nos quais sítios anatômicos apresentam diferentes graus de maturação epitelial. Para a coleta em citopatologia bucal, os instrumentos devem ser de fácil utilização, não devem causar desconforto e deve-se coletar um número significativo de células epiteliais (FREITAS et al., 2016).

A utilização da citopatologia como método diagnóstico é bastante útil, não devendo ser renegada, mas praticada rotineiramente para diagnosticar câncer de boca, já que apresenta índices de sensibilidade e especificidade elevados quando comparados ao padrão-ouro, sendo um método fidedigno e de menor custo para pesquisa de células cancerosas (DA COSTA, 2009; MULKI; SHETTY; PAI, 2015; SEKINE et al. 2017).

Dentre as muitas vantagens, a citopatologia se destaca por ser rápida, de baixo custo, não invasiva, uma vez que o material é facilmente coletado, por não necessitar de anestesia infiltrativa (DOLENS et al., 2013; FONTES et al., 2013; MULKI; SHETTY; PAI, 2015). O método também apresenta alta especificidade e sensibilidade, o que viabiliza a sua utilização como exame de rotina; minimiza a possibilidade de infecção e hemorragia em pacientes imunossuprimidos, permitindo a aplicação de novas técnicas quantitativas, citomorfológicas, de imunocitoquímica e de biologia molecular, proporcionando maior precisão no diagnóstico (DOLENS et al., 2013; FREITAS et al., 2016).

A aplicação da citopatologia esfoliativa é adequada para aplicação de rotina em programas de rastreio, análise precoce de lesões suspeitas e monitorização pós-tratamento de lesões malignas (FONTES et al., 2013). É capaz ainda de identificar alterações celulares prévias ao aparecimento de lesões clinicamente detectáveis, para controle periódico de pacientes em exposição crônica aos carcinógenos do

fumo e do álcool e como meio de rastreamento de alterações celulares em população de alto risco para o desenvolvimento deste tipo de câncer (FREITAS et al., 2016).

Atualmente, além da citopatologia convencional há também a citopatologia em meio líquido. As vantagens da utilização da citopatologia convencional na mucosa oral, de forma semelhante ao colo uterino, são o seu baixo custo, a boa tolerância do doente e a sua fácil aplicação a grandes populações. As desvantagens são o número de casos insatisfatórios por razões técnicas que dependem da forma de coleta, fixação e preparação da amostra. Apesar de seus méritos, não se pode ignorar os resultados falso-negativos (VIDAL et al., 2011).

A citopatologia em meio líquido resulta em menor quantidade de muco e restos alimentares nos esfregaços citológicos da cavidade bucal, facilitando o diagnóstico citopatológico. A técnica consiste em transferir o material coletado para um meio líquido, que tem propriedade de preservar as estruturas morfológicas e moleculares do esfregaço (FREITAS et al., 2016). Esta técnica tem sido considerada uma alternativa importante para melhorar a sensibilidade citológica, pois diminui a perda de células durante a preparação da amostra e proporciona uma melhor distribuição celular. Além disso, permite o uso de técnicas de citopatologia molecular, tais como hibridização *in situ*, testes imuno-histoquímicos e determinação de ácidos nucleicos na biologia molecular. O melhor desempenho da citopatologia em meio líquido é obtido com uma apresentação de alta qualidade: fundo claro, boa distribuição de células, facilidade em distinguir células individualizadas e boa preservação celular (VIDAL et al., 2011).

A aplicação da citopatologia oral associada a estudos moleculares têm sido direcionada à determinação de fatores de diagnóstico e prognóstico para detecção de lesões em cavidade oral. Estudos têm demonstrado a aplicação deste método para detecção precoce de atipias epiteliais e lesões malignas (MULKI; SHETTY; PAI, 2015).

Remmerbache e colaboradores (2003) concluíram que o estudo citológico de lâminas de pacientes com lesões orais suspeitas é um método simples e seguro para diagnóstico de câncer e a análise de coloração pela prata nas regiões nucleares organizadas associadas a proteínas pode ser um método utilizado em rotina para detecção de câncer.

Navone e colaboradores (2004) compararam os exames citopatológico Papanicolaou e histopatológico de 89 lesões cancerizáveis da mucosa oral (eritroplasias, leucoplasias e líquen plano). Das 89 lesões, 32 foram diagnosticadas, ao exame histopatológico, como carcinomas; 17 como displasias; 15 como processos inflamatórios e 25 como enfermidades de outro tipo. Em 11 (12,4%) dos 89 casos, as amostras citológicas foram consideradas inadequadas. Em 38 de 45 casos cujo preparo citológico era adequado, e o exame histopatológico positivo para carcinoma ou displasia, a citopatologia concordou com o diagnóstico histopatológico, o que resultou em índices de sensibilidade de 86,5% e acurácia de 89,6%. Segundo os autores, a citopatologia esfoliativa pode ser empregada em lesões da mucosa oral.

Campagnoli e colaboradores (2005) fizeram uma revisão da literatura sobre as vantagens, desvantagens, técnicas empregadas e uso da citopatologia em meio líquido no diagnóstico de lesões orais e da sua viabilidade na Odontologia. De acordo com os autores, a citopatologia em meio líquido é um avanço em relação à citopatologia tradicional, devendo ser mais explorada pelo cirurgião-dentista, principalmente como um instrumento auxiliar no diagnóstico de lesões vesículo-bolhosas, infecções fúngicas, lesões cancerizáveis e no diagnóstico precoce do câncer de boca.

Da Costa (2009) analisou 132 casos histopatologicamente diagnosticados como Carcinoma de células escamosas, nos quais a citopatologia diagnosticou positivo para carcinoma de células escamosas em 110 (83,3%); positivo para carcinoma em um (0,8%); suspeito para carcinoma de células escamosas em 14 (10,6%); positivo para displasia epitelial em dois (1,5%) e material inadequado para análise citopatológica em cinco (3,8%). Os autores destacam que em nenhum caso a citopatologia revelou-se negativa para malignidade.

Guñeri e colaboradores (2011) realizaram um estudo cujo objetivo foi investigar a utilidade do azul de toluidina e da citopatologia esfoliativa em pacientes com lesões mucosas bucais clinicamente detectadas. Foram examinados 35 pacientes, onde as lesões foram fotografadas, coradas com azul de toluidina, feita citopatologia e posterior biópsia. A concordância de todos os métodos foi de 30% para lesões benignas e 61% para lesões malignas. Segundo os autores, a utilização dos referidos métodos diminuiu o nível de incerteza para o diagnóstico de

malignidades orais e displasias liquenóides, quando aplicados em conjunto ao exame clínico.

Vidal e colaboradores (2011) objetivando avaliar a concordância, sensibilidade e especificidade diagnóstica dos métodos citológicos, convencional e em meio líquido, realizaram um estudo de caso-controle, em que selecionaram 182 indivíduos doentes e 179 sãos, no período de setembro de 2002 a janeiro de 2004. Os resultados evidenciaram que os métodos diagnósticos citológicos apresentaram entre os casos: sensibilidade= 96,9%, especificidade= 75,0% e acurácia= 96,3% . A citopatologia convencional e em base-líquida apresentaram concordância com o diagnóstico histopatológico em mais de 90%. Concluíram que se bem indicado e executado, o exame citológico pode ser utilizado rotineiramente como exame complementar, pois ambas as técnicas apresentaram alta sensibilidade e razoável especificidade, cabendo à citopatologia convencional maior especificidade para o diagnóstico das lesões orais

Fontes e colaboradores (2013) compararam a concordância entre citopatologia e biópsia incisional no diagnóstico de carcinoma epidermóide de boca em 172 pacientes que apresentavam lesão com suspeita de malignidade. Os resultados indicaram que o diagnóstico citopatológico teve boa concordância com o diagnóstico histopatológico e mostrou alta sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e precisão. Os autores concluíram que a sensibilidade da citopatologia oral é suficiente para justificar a sua utilização como um teste de triagem diagnóstica e para confirmar a natureza maligna de células epiteliais, principalmente para a classificação de carcinoma epidermóide de boca. Enfatizam ainda que a citopatologia pode ser um método reproduzível e útil para encaminhamento dos pacientes que necessitam de diagnóstico de suspeita de câncer oral para iniciar o tratamento.

Souza e colaboradores (2014) avaliaram a correlação dos aspectos clínicos, citológicos e histológicos de carcinomas de células escamosas de boca. Os autores afirmam que a citopatologia oral não deve ser utilizada como um substituto para o exame histopatológico, e observaram a eficácia da citopatologia esfoliativa no diagnóstico de carcinoma de células escamosas, a qual mostrou que pode ser benéfica como uma ferramenta adicional para permitir o encaminhamento precoce dos pacientes a um serviço especializado.

Kazanowska, Hałoń e Radwan-Oczko (2014) afirmam que a citopatologia oral pode ser útil na detecção de lesões pré-malignas, monitorização em longo prazo de lesões suspeitas e como acompanhamento após tratamento. Mencionam ainda que a citopatologia não deve prevalecer sobre a biópsia clássica e em todas as lesões clinicamente suspeitas deve ser feita biópsia. Referem ainda que devido ao desenvolvimento contínuo de técnicas citológicas e melhorias em instrumentos e métodos de coleta de células, existe um grande desafio para a citopatologia oral tornar-se um procedimento de rotina em pacientes com problemas de mucosa oral.

Mulki, Shetty e Pai (2015) realizaram um estudo para comparar a adequação dos espécimes para diagnóstico entre esfregaços citológicos utilizando enxague oral e citopatologia convencional em pacientes com câncer bucal, leucoplasia oral e casos normais. Na técnica utilizando o enxague, a lesão era esfregada firmemente em locais de fácil acesso com a língua, e posteriormente, o paciente colocava uma solução salina e expectorava em um recipiente estéril. A amostra era centrifugada e em seguida, feito um esfregaço citológico. Os resultados foram comparados, para avaliar a adequação da amostra, distribuição celular, coloração, leucócitos/inflamação e clareza celular em ambos os esfregaços. Ambos os testes revelaram diagnósticos confiáveis, no entanto, o método de enxágue oral mostrou melhor adequação da amostra e clareza celular.

Segura e colaboradores (2015) estudaram a citopatologia esfoliativa como uma ferramenta para monitorizar lesões pré-malignas e malignas baseados em colorações combinadas e técnicas de morfometria e propuseram o uso da coloração AgNOR. Esta é baseada no uso de prata para regiões do núcleo organizadas, para detecção precoce de câncer. A mesma seria capaz de identificar alterações celulares mesmo antes de mudanças histologicamente identificáveis, pela maior precisão da técnica para fins de rastreio ou para monitorar pacientes com um primeiro diagnóstico de câncer bucal.

Jaitley, Agarwal e Upadhyay (2015) avaliaram o papel da citopatologia esfoliativa como fator de predição para o potencial de malignidade da fibrose submucosa. Os autores afirmam que embora a citopatologia esfoliativa não possa tomar o lugar de biópsia ao fazer uma avaliação definitiva sobre a natureza da lesão, ela é amplamente aplicada na avaliação de lesões bucais. No estudo proposto, características citológicas consistentemente observadas em todos os casos eram indicativas de uma alteração pré-maligna, o que enfatizaria o acompanhamento

regular dos pacientes. Os autores também referem que a detecção precoce de uma lesão oral pré-maligna certamente pode melhorar a taxa de sobrevivência de pacientes que sofrem destas condições.

He e colaboradores (2016) avaliaram o valor diagnóstico de microRNAs em carcinomas espinocelulares da língua, utilizando amostras de citopatologia oral, e afirmaram que a desregulação de microRNAs pode ser utilizada como biomarcador para detecção destas lesões. Os pesquisadores enfatizaram que os biomarcadores de microRNA à base de citopatologia oral podem ser utilizados como ferramentas de rastreio para a população de alto risco, como em tabagistas crônicos. Como o método de diagnóstico de citopatologia oral é relativamente não invasivo e barato, permitiria uma aplicabilidade generalizada.

Noda e colaboradores (2016) investigaram o papel da galectina 1 (Gal1) na detecção de neoplasias de células escamosas a partir de citopatologia em meio líquido. O objetivo do estudo foi determinar se é possível diferenciar alterações reativas de alterações neoplásicas em citopatologias orais baseadas na expressão de Gal1. Um total de 155 espécimes de biópsia de tecido e 61 espécimes de citopatologia em meio líquido foram imunomarcados por um anticorpo anti-Gal1, e os níveis de expressão de Gal1 foram posteriormente avaliados. Em cortes teciduais, a razão positiva de Gal1 nas lesões neoplásicas foi alta (72,3%). Em espécimes de citopatologia, a razão positiva de Gal1 foi maior nas lesões neoplásicas (79,0%), do que nas lesões intraepiteliais ou malignas negativas (22,2%). A sensibilidade (75,0%), a especificidade (75,0%) e o valor preditivo positivo (91,3%) de Gal1 também foram elevados nos esfregaços citológicos. Os autores afirmam que a Gal1 pode ser um marcador útil para determinar se as alterações morfológicas nas células são reativas ou neoplásicas.

Sekine e colaboradores (2017) realizaram um estudo piloto onde investigaram a aplicabilidade clínica da citopatologia oral seguindo o sistema de Bethesda, explorando a acurácia diagnóstica da citopatologia oral, baseado no diagnóstico histopatológico como padrão ouro. Através da análise de 327 casos, a sensibilidade foi de 93,5% quando as lesões eram negativas para lesão intraepitelial e malignidade. Os autores recomendam fortemente que lesões de baixo grau e de alto grau devam pertencer a categoria de positivo para malignidade, e que a biópsia deve ser feita nestes casos, bem como no diagnóstico citológico de carcinomas de células escamosas.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia do uso da citopatologia esfoliativa para diagnóstico de lesões de cavidade oral, antes de sua remoção cirúrgica.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil de pacientes com lesões de cavidade oral a serem removidas cirurgicamente e os tipos de lesões mais frequentes;
- Comparar os resultados de exames citopatológicos de lesões de cavidade oral, com o respectivo resultado histopatológico;
- Avaliar a concordância, sensibilidade e especificidade diagnóstica dos métodos citológicos convencional e em meio líquido, nas lesões de cavidade oral.
- Elaborar atlas digital de lesões de cavidade oral avaliadas neste projeto, contendo imagens da lesão e dos principais achados citopatológicos e histopatológicos.
- Implementar a técnica de citopatologia da cavidade oral, como atividade de fluxo contínuo no diagnóstico de lesões de cavidade oral, como parte do treinamento de patologistas bucais da Residência Profissional de Patologia Bucal da Universidade Federal do Amazonas.

5 MÉTODOS

5.1 Modelo de Estudo

Tratou-se de estudo prospectivo, observacional, transversal, descritivo, de série de casos, visando determinar a contribuição da citopatologia esfoliativa, no diagnóstico pré-operatório de lesões de cavidade oral. Para tanto, as amostras de células e tecidos foram obtidas e submetidas a processamentos citológico e histopatológico, respectivamente, com posterior análise e comparação dos resultados de ambos.

5.2 Universo de Estudo

O universo se constituiu de pacientes com indicação de biópsia incisional ou excisional de lesões de cavidade oral, atendidos no Centro de Especialidade Odontológica do Norte e na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas no período de abril de 2016 a junho 2017.

5.2.1 Cálculo da Amostra

A amostra estimada foi de 50 pacientes, de maneira que se garantiu um erro amostral não superior a 7% e confiabilidade de 95%. Para tanto, utilizou-se o cálculo do tamanho de uma amostra aleatória simples para populações finitas, considerando o tamanho da população (N) de 66, visto que este é número médio de pacientes com lesões orais suspeitas que são atendidos no período de um ano, de acordo com informações obtidas na FCECON e no CEO NORTE.

- Primeira aproximação do tamanho da amostra (n_0), onde E_0 (erro amostral tolerável) = 7% = 0,07.

$$n_0 = 1/E_0^2$$

$$n_0 = 1/0,0049$$

$$n_0 = 204,08$$

- Tamanho da amostra (n), onde N (tamanho da população atendida no período de 12 meses)

$$N = \frac{N \times n_0}{N + n_0}$$

$$N = \frac{66 \times 204,08}{66 + 204,08}$$

$$N = 49,87$$

$N = 50$ pacientes aproximadamente para 12 meses.

Embora tenha sido feito o cálculo amostral, a ocorrência de situações que dificultem o recrutamento de pacientes ou a obtenção das amostras não podem ser descartadas (por exemplo, férias ou licenças médicas dos médicos ou cirurgiões dentistas assistenciais, interrupção de atendimento nas instituições envolvidas por situações estruturais). Estas podem interferir na amostragem, independente da vontade dos pesquisadores.

5.2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Para seleção dos pacientes foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir:

- Critérios de Inclusão:

Pacientes atendidos no CEO ou na FCECON com lesões em cavidade oral que foram submetidos a procedimento cirúrgico para diagnóstico ou tratamento, independentemente de idade, sexo, etnia e procedência.

- Critérios de Exclusão:

Pacientes que não cumpriram qualquer das etapas da anamnese, exame clínico e das coletas de material;

Pacientes cujas amostras citopatológicas apresentassem ausência ou erro de identificação na lâmina ou com espécimes ou lâminas extraviadas ou com avaliação prejudicada por artefatos técnicos.

Pacientes que após o início do projeto e assinatura do TCLE, retirassem seu consentimento em participar da pesquisa.

5.3 Informações éticas e de financiamento

Antes do início das coletas o protocolo de pesquisa foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP), da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), obtendo aprovação com o CAAE: 53208316.6.0000.5020, parecer de número 1.424.275 (Anexo A).

Antes da submissão ao CEP-UFAM, o plano de trabalho foi submetido ao Comitê de Pesquisa da Gerência de Ensino e Pesquisa da FCECON, para anuência institucional da realização da pesquisa na FCECON, e ao Comitê de Avaliação de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Secretaria Municipal de Saúde (COEP-SEMSA), com o protocolo 17309.1949VHMPuKNDU, para solicitação de anuência institucional para realização da mesma no CEO Norte, sendo aprovado em ambos (Anexos B e C).

Não houve financiamento externo para realização desta pesquisa, sendo os insumos adquiridos com recursos próprios.

5.4 Atividades de Pesquisa

As atividades que foram realizadas neste projeto estão apresentadas na Figura 2, Fluxograma de Atividades.

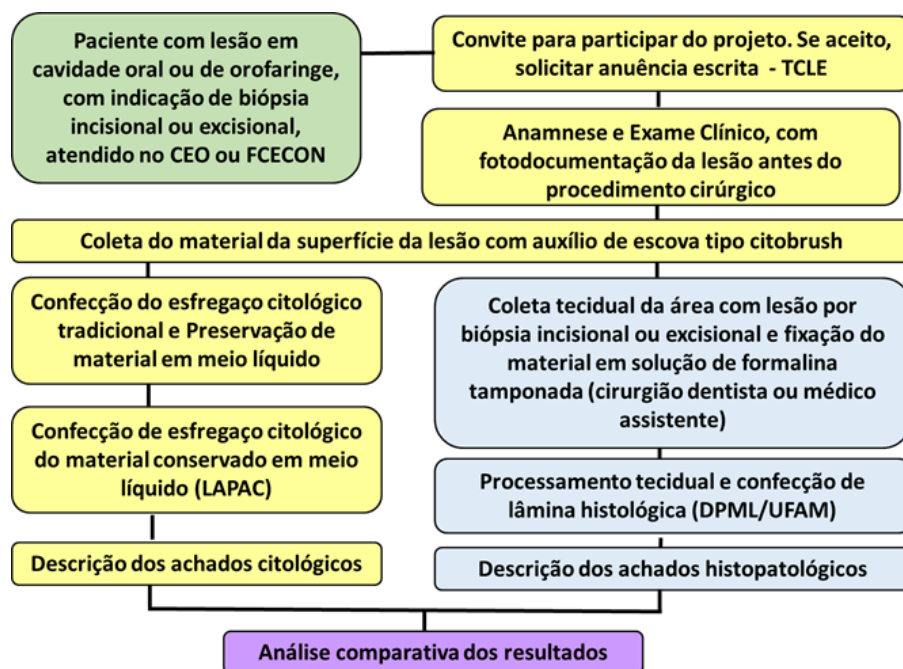


Figura 2 – Fluxograma de atividades do projeto

A seguir, as atividades desta pesquisa serão detalhadas em itens específicos.

5.4.1 Abordagem dos pacientes e convite para participar da pesquisa

Todos pacientes foram convidados a participar da pesquisa em consultório de atendimento do CEO Norte e em consultório ou enfermaria da FCECON, de forma reservada, antes da realização do atendimento clínico-cirúrgico, com apresentação geral do convite a participar da pesquisa, e em caso de aceite, com entrega e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Apêndice A). Após o aceite, foram realizadas anamnese e exame físico, fotodocumentação da lesão, coleta de material citológico, e quando possível, acompanhamento do procedimento cirúrgico a ser realizado. Destaca-se que todos os pacientes já possuíam indicação cirúrgica, de cirurgião dentista ou de médico assistente, para coleta de material com finalidade de estudo histopatológico.

5.4.2 Anamnese, Exame Físico e Fotodocumentação da lesão

Os dados da anamnese foram transcritos em formulário próprio do projeto, e incluíram dados gerais de identificação, queixa principal, história buco-dental, hábitos e vícios do paciente (Apêndice B).

Imediatamente após a avaliação clínica, foi realizada a fotodocumentação da lesão, sem que o rosto do paciente fosse identificado à imagem. Para tanto, foi utilizada a câmera Canon EOS digital REBEL XSi/eos 450D.

5.4.3 Coleta do material citológico e processamento

Após a fotodocumentação, foi realizada a coleta do material citológico em mucosa oral, abrangendo as áreas com lesões aparentes.

O material coletado da lesão foi obtido por raspagem (esfoliação), girando-se firmemente a escova de padrão endocervical (*citobrush*), por toda extensão da mesma. Foi confeccionado um esfregão tradicional, com movimento rotativo do *citobrush* sobre a lâmina de microscopia, previamente limpa e identificada com as iniciais do nome do paciente, para deposição do material obtido, o qual foi imediatamente fixado em álcool absoluto.

De outra raspagem, o conteúdo do *citobrush* foi depositado em frasco contendo 10 mL de meio líquido, previamente identificado com as iniciais do nome paciente e data de coleta. De cada material preservado em meio líquido foi obtido um esfregaço citoconcentrado, após procedimento padronizado do ThinPrep® 2000 Processor, disponibilizado para uso pelo Laboratório LAPAC, de Manaus-AM. Esse aparelho é processador de amostras citológicas ginecológicas e não-ginecológicas. Através de mecanismo de transferência controlada por membrana, há separação das células de elementos não diagnósticos, como sangue e muco, randomizando e dispersando as células, aumentando a representatividade da amostra, conforme figura 3 (HOLOGIC®, INC., 2014).



Figura 3. Processo de preparação da amostra ThinPrep®

Os esfregaços (tradicional e obtido de meio líquido) foram corados pela técnica de Papanicolaou (CHOUDHARY; SUDHAMANI; KIRI; 2012) e submetidos à leitura em microscópio trinocular, e à fotodocumentação. Os dados observados foram registrados em planilha específica ao projeto.

5.4.4 Processamento histológico das peças cirúrgicas

O material tecidual excisado foi fixado em solução de formalina a 10% tamponada e processado de acordo com o preconizado por Thavarajah et al. (2012). As lâminas obtidas foram coradas pela técnica de hematoxilina-eosina (CHAN, 2014). Os dados observados foram registrados em planilha específica ao projeto, e as peças foram submetidas à fotodocumentação.

Os laudos histopatológicos foram disponibilizados aos pacientes para devido acompanhamento e conduta pelo profissional assistencial no serviço de origem.

5.4.5 Leitura dos preparados histopatológicos e citopatológicos

Para a interpretação dos achados histopatológicos foram utilizados livros textos, como o de Neville (2016) e artigos científicos, de acordo com a necessidade. As lâminas histológicas foram avaliadas pelo grupo de residentes de Patologia Oral e Maxilo Facial e de patologistas orais pertencentes ao Departamento de Patologia e Medicina Legal da UFAM.

Todas as lâminas citológicas foram analisadas com identificação composta por códigos de letras e números, sem que o observador soubesse dados clínicos, hipótese clínica ou diagnóstico histopatológico das lesões, para evitar qualquer tendência na leitura dos materiais. Os resultados foram descritivos e/ou conclusivos de acordo com as características de cada material.

Para a interpretação dos resultados das citopatologias foram utilizados os critérios descritos por Bethesda (2001), considerando a metodologia do trabalho de Vianna (2008), tendo sido adaptado para a metodologia proposta nesta pesquisa. Foram consideradas as seguintes situações: Alterações reativas; Lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL) e de baixo grau (LSIL); Carcinoma escamoso; e Atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), as quais serão detalhadas a seguir.

5.4.5.1 Lesões de caráter reativo

Quanto às alterações celulares reativas relacionadas à inflamação, foram levados em consideração os seguintes achados:

- Aumento de volume nuclear (núcleo 1 a 2 vezes maior do que o núcleo de uma célula escamosa intermediária normal);
- Binucleação ou multinucleação;
- Núcleo com hiper cromasia moderada, porém com distribuição da cromatina regular e com granulações finas;
- Nucléolos únicos ou múltiplos;
- Citoplasma com policromasia, vacuolização ou halos perinucleares, porém sem espessamento periférico.

5.4.5.2 Lesões de caráter neoplásico

Os critérios utilizados para considerar a interpretação de lesão intra-epitelial de baixo grau foram:

- Alterações citológicas restritas às células com citoplasma “maduro” ou superficiais;
- Alteração da relação núcleo/citoplasma (núcleos aumentados de volume correspondendo a três vezes o volume do núcleo de uma célula intermediária normal), com graus variáveis de hipercromasia, sendo a cromatina de distribuição regular, porém grosseiramente granular e com o contorno ligeiramente irregular;
- Nucléolos ausentes ou diminutos;
- Presença de coilocitose (cavitação citoplasmática perinuclear nitidamente delimitada por borda citoplasmática densa e alterações displásicas nucleares sendo o citoplasma denso, orangeofílico).

As lesões intra-epiteliais de alto grau foram caracterizadas utilizando-se os seguintes critérios:

- Alterações restritas às células imaturas (basais e parabasais);
- Células se arranjando de forma isolada ou em grupamentos;
- Núcleos aumentados de volume, com variação de forma (anisocariose);
- Núcleos hipercromáticos (cromatina podendo ser fina ou grosseiramente granular, ou com distribuição regular) e de bordas irregulares;
- Nucléolos ocasionais;
- Área citoplasmática reduzida, o que leva a um aumento da relação núcleo/citoplasma, podendo o citoplasma ser ceratinizado (orangeofílico).

Os carcinomas de células escamosas foram divididos em ceratinizantes e não ceratinizantes. Os carcinomas de células escamosas ceratinizantes foram caracterizados de acordo com os seguintes critérios:

- Intensa variação no tamanho e forma celular;
- Citoplasma denso, frequentemente orangeofílico;
- Células arranjadas em agregados ou de forma isolada;

- Núcleos com intensa variação de forma e tamanho, de bordas irregulares, com a cromatina grosseiramente granular e de distribuição irregular;
- Macronúcleolos podem estar presentes.

Os carcinomas de células escamosas não ceratinizantes seguiram os seguintes critérios:

- Células isoladas ou em agregados sinciciais com limites mal definidos;
- Núcleos de forma irregular e com a cromatina grosseiramente agrupada;
- Macronúcleolos proeminentes;
- Citoplasma basofílico.

5.4.5.3 Atipias de células escamosas

Em relação às células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), foram interpretados desta forma aqueles esfregaços em que as células apresentavam ligeira alteração da relação núcleo/citoplasma, com o volume nuclear 2 a 3 vezes maior do que o núcleo de uma célula escamosa intermediária normal, sendo os núcleos discretamente hipercromáticos, com a cromatina distribuída de forma um pouco irregular e o citoplasma quase sempre densamente orangeofílico.

5.5 Análises dos Dados

A análise da amostra foi feita a partir de dados que foram tabulados por meio do Programa Microsoft® Excel 2016. A análise descritiva foi feita através dos cálculos da média. A validade diagnóstica foi estabelecida inicialmente correlacionando-se os diagnósticos citológicos com os histológicos, onde o diagnóstico histológico foi considerado como padrão-ouro, conforme exemplo demonstrado na Figura 1.

Os resultados dos laudos gerados a partir dos diagnósticos histológicos e citológicos foram comparados e os resultados apresentados sob a forma de gráficos e de tabelas. Além de quando aplicável foi feita a razão de chances ou razão de possibilidades (em inglês: *odds ratio*; abreviatura OR), a qual é definida como a razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo.

A sensibilidade e a especificidade foram utilizadas nesse trabalho para avaliar a validade do exame citológico no diagnóstico das lesões benignas e malignas da cavidade oral, no qual a análise citológica foi considerada o teste a ser julgado e a histopatologia, o padrão-ouro (GUIMARÃES,1985).

Tabela 1. Exemplo de tabela de contingência correlacionando os resultados citológicos com os histopatológicos.

| Citopatologia | Histopatologia | | |
|---------------|----------------|----------|---------------|
| | Positivo | Negativo | Total |
| Positivo | A | b | a + b |
| Negativo | C | d | c + d |
| Total | a + c | b + d | a + b + c + d |

A Sensibilidade (S) foi definida como sendo a capacidade que o teste apresentou de detectar os indivíduos verdadeiramente positivos: o exame citológico e a histopatologia diagnosticaram malignidade (Sensibilidade: $a/(a+c) \times 100$).

A Especificidade (E) foi definida como capacidade que o teste teve de detectar os verdadeiros negativos. No presente trabalho foram os casos em que o exame citológico e a histopatologia foram negativos (Especificidade: $d/(b+d) \times 100$).

A avaliação da probabilidade de que o teste venha a ser correto ou incorreto pode ser feita através do valor preditivo, ou seja, a probabilidade de que o teste venha a ser correto ou incorreto, dados os resultados do padrão-ouro (GUIMARÃES,1985).

O Valor Preditivo Positivo (VPP) é a proporção de doentes considerados positivos no teste. Ou seja, seria o número de casos em que a citopatologia e a histopatologia foram positivas para malignidade, em relação ao total de citopatologias positivas, no qual o Valor preditivo positivo: $a/(a+b) \times 100$.

O Valor Preditivo Negativo (VNP) é a proporção de doentes considerados saudáveis no teste, correspondendo ao número de casos em que a citopatologia e a histopatologia foram negativas, em relação ao total de citopatologias negativas, no qual o Valor preditivo negativo: $d/(c+d) \times 100$

Para a análise da validade levou-se em consideração os dados que correlacionam o exame citológico com o histológico, na qual foram considerados:

- **Positivos** nos exames citológicos os casos diagnosticados como carcinomas, lesões intra-epiteliais de alto grau, lesões intra-epiteliais de baixo grau, atipias de células escamosas, na qual não foi possível excluir lesão de alto grau; **Negativos** nos exames citológicos os casos diagnosticados como inflamatórios, lesões de caráter reacional, hiperkeratose, parakeratose e reação nuclear;
- **Positivos** nos exames histológicos os casos diagnosticados como carcinomas, lesões intra-epiteliais de alto e baixo grau, e **negativos** nos exames histopatológicos, os casos diagnosticados como: inconclusivo, processos inflamatórios, neoplasias benignas e alterações reativas epiteliais.

Considerando-se o padrão-ouro como válido, foram encontradas quatro situações possíveis para a interpretação dos resultados do teste, duas em que o mesmo foi considerado correto (verdadeiro-positivo e verdadeiro-negativo) e duas em que foi considerado incorreto (falso-positivo e falso-negativo). O teste foi considerado correto quando positivo na presença de malignidade (verdadeiro-positivo) e negativo na ausência de malignidade (verdadeiro-negativo). O teste foi incorreto quando positivo na ausência de malignidade (falso-positivo) ou negativo na presença da malignidade (falso-negativo). Os parâmetros descritos foram utilizados de acordo com o estudo de Viana (2008).

Os métodos de citopatologia convencional e meio líquido foram comparados entre si avaliando a sensibilidade, especificidade e acúrcia (GUIMARÃES,1985).

5.6 Equipe Científica

A equipe de profissionais envolvidos no desenvolvimento deste projeto está listada a seguir.

| Nome | Profissão/Titulação | Vínculo Institucional | Atividades |
|-------------------------------------|---|------------------------------|---|
| Naíza Menezes Medeiros Abraham | Cirurgiã-dentista, Mestranda em Cirurgia | UFAM/FM/DPML | Mestranda; Coleta de dados e material, Avaliação Citológica e Histológica |
| Jeconias Câmara | Cirurgião Dentista; Especialista em Patologia Oral; Mestre | UFAM/FM/DPML | Avaliação Citológica e Histológica |
| Lucileide Oliveira | Cirurgiã Dentista; Especialista em Patologia Oral; Mestre | UFAM/FM/DPML | Avaliação Citológica e Histológica |
| Lia Ono | Cirurgiã Dentista; Doutor | FCECON | Responsável pelo atendimento dos pacientes com lesões de cavidade oral que necessitem de tratamento e orientação oncológica |
| Marco Antônio Rocha | Médico; Especialista em Cirurgia Oncológica de Cabeça e Pescoço | FCECON | Cirurgião responsável pelo tratamento cirúrgico e acompanhamento assistencial dos pacientes |
| André Barreiros | Cirurgião-dentista: Especialista em Cirurgia Buco Maxilo Facial | CEO NORTE | Cirurgião responsável pelo tratamento cirúrgico e acompanhamento assistencial dos pacientes |
| Maria Isabel Said | Acadêmica de Odontologia | FO/UFAM | Acadêmica de PIBIC; Auxiliar nas atividades previstas no projeto |
| Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Médica; Especialista em Patologia; Doutor | UFAM/FM/DPML | Coordenação geral das atividades da pesquisa; Avaliação Citológica e Histológica |

6 RESULTADOS

A amostra estudada constituiu-se de 50 pacientes, registrados no período de abril de 2016 a junho de 2017, atendidos no CEO NORTE ou na FCECON, com lesões em cavidade oral (50 pacientes), as quais foram submetidas a procedimento cirúrgico para diagnóstico ou tratamento.

Do total, dos 50 pacientes avaliados, 30 eram mulheres e 20 homens, conforme apresentado no Gráfico 1. Nas faixas de idade do grupo de pacientes, observa-se no Gráfico 2 que o intervalo de faixa etária variou de 7 a 86 anos, com média de idade superior a 51 anos.

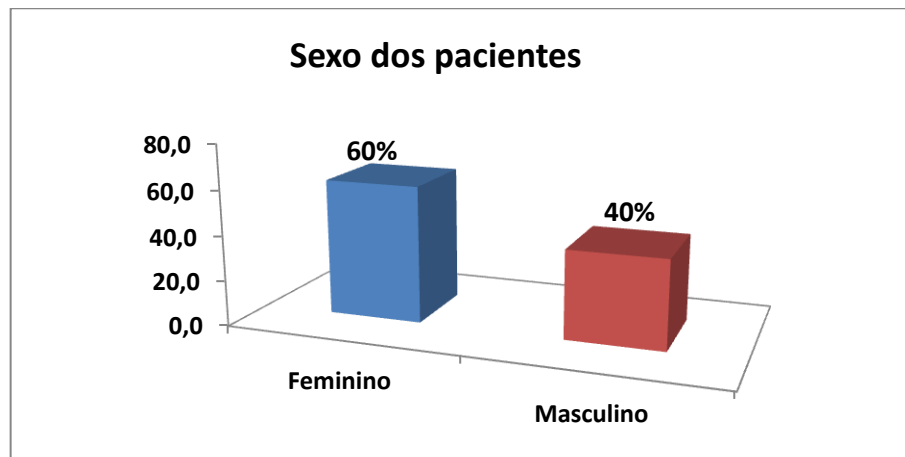


Gráfico 1. Distribuição dos 50 pacientes atendidos no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com sexo.

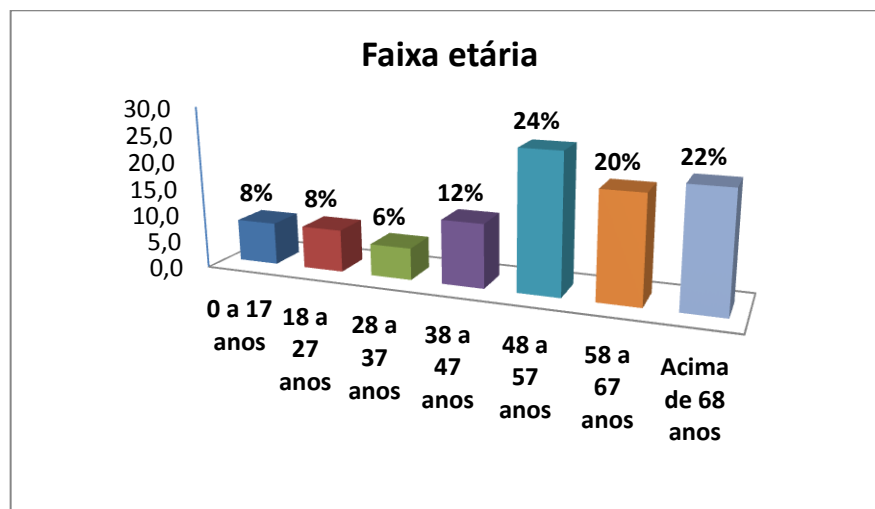


Gráfico 2. Distribuição dos 50 pacientes atendidos no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com a faixa etária.

A cor da pele mais frequente entre os pacientes foi a parda, com 37 casos (74%), seguida pela branca com 9 (18%) e pela preta, com 4 (8%).

Dos 50 pacientes atendidos com lesões orais, a maioria dessas estava localizada no lábio (incluindo mucosa e pele de lábio inferior e superior), seguido de língua, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição das lesões dos 50 pacientes atendidos no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com a localização das mesmas.

| Localização da Lesão | Quantidade | % |
|-----------------------------|-------------------|--------------|
| Lábios | 17 | 34 |
| Língua | 10 | 20 |
| Rebordo Alveolar | 6 | 12 |
| Mucosa Julgal | 5 | 10 |
| Palato | 4 | 8 |
| Região Retromolar | 3 | 6 |
| Assoalho | 2 | 4 |
| Freio Labial | 1 | 2 |
| Gengiva | 1 | 2 |
| Mandíbula | 1 | 2 |
| Total | 50 | 100,0 |

Quanto aos resultados histopatológicos das lesões dos 50 pacientes, em 70,0% dos casos a lesão foi interpretada como de natureza benigna e em 30,0%, como maligna. As lesões mais prevalente foram o carcinoma escamocelular, com 14 casos (28%), seguido por hiperplasia fibrosa inflamatória, em 7 (14%) e mucocele, em 6 (12%), conforme Tabela 3. Dos 14 casos de carcinoma escamocelular, a localização preferencial foi língua, em 6 casos (40%). Destes, cinco casos (33,3%) eram da região de borda lateral de língua, quatro (26,6%) de rebordo alveolar e dois (13,3%), de região retromolar.

Tabela 3. Diagnósticos histopatológicos dos 51 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, de acordo com a etiologia e caracterização da lesão.

| ETIOLOGIA/CARACTERIZAÇÃO DA LESÃO | N | % |
|--|-----------|-------------|
| <u>Lesões reacionais</u> | | |
| Hiperplasia Fibrosa inflamatória | 7 | 14 |
| Hiperqueratose friccional | 4 | 8 |
| Processo inflamatório crônico inespecífico | 3 | 6 |
| Úlcera traumática | 1 | 2 |
| Fibroma Ossificante Periférico | 1 | 2 |
| Lesão intraepitelial de baixo grau | 1 | 2 |
| Reação liquenóide | 1 | 2 |
| Granuloma piogênico | 1 | 2 |
| <u>Lesão de glândulas salivares</u> | | |
| Mucocele | 6 | 12 |
| <u>Neoplasias benignas</u> | | |
| Papiloma | 2 | 4 |
| Lipoma | 2 | 4 |
| Tumor Odontogênico Ceratocístico | 1 | 2 |
| Cistoadenoma | 1 | 2 |
| <u>Neoplasias malignas</u> | | |
| Carcinoma de Células Escamosas | 14 | 28 |
| Neoplasia maligna de glândula salivar | 1 | 2 |
| <u>Lesões pré-malignas</u> | | |
| Líquen plano | 1 | 2 |
| Leucoplasia | 1 | 2 |
| <u>Outros</u> | | |
| Mácula Melanótica | 1 | 2 |
| Folículo Linfóide hipertrofiado | 1 | 2 |
| TOTAL | 50 | 100% |

Em relação aos pacientes com neoplasia maligna e o tabagismo, a Tabela 4 demonstra que 10 pacientes fumantes (20%) e 5 pacientes não fumantes (10%) apresentaram lesão maligna.

Tabela 4. Distribuição dos 50 pacientes no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com o hábito de fumar e a presença de lesão maligna à histopatologia.

| Fumante | Histopatologia Maligna | | Total | OR (IC 95%) |
|----------------|-------------------------------|------------|-----------------|--------------------|
| | Sim | Não | | |
| Sim | 10 (20%) | 13 (26%) | 23 (46%) | 2.761174 |

| | | | | |
|--------------|-----------------|-----------------|------------------|---------------------------------|
| Não | 5 (10%) | 22 (44%) | 28 (54%) | (0.7121058 - 11.6569239) |
| Total | 15 (30%) | 35 (70%) | 50 (100%) | - |

Pelos dados apresentados na Tabela 4, de acordo com o valor do *odds ratio* (OR), a chance de ter lesão maligna e ser fumante é 2,7 vezes maior chance do que ter lesão maligna e não ser fumante.

Quando pacientes com lesões malignas foram correlacionados com ingestão de bebidas alcoólicas (Tabela 5), verificou-se que 22% de pacientes que consomem álcool e 8% de pacientes que não o consomem possuem lesão maligna.

Tabela 5. Distribuição dos 50 pacientes no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com consumo de álcool e presença de lesão maligna à histopatologia.

| Álcool | Histopatologia Maligna | | Total | OR (IC 95%) | p-valor |
|---------------|-------------------------------|-------------------|------------------|--|----------------|
| | Sim | Não | | | |
| Sim | 11 (22%) | 9 (18%) | 20 (40%) | 6.091162 (1.473119 - 29.227823) | 0.00546 |
| Não | 4 (8%) | 26 (52%) | 30 (60%) | | |
| Total | 15 (30%) | 35 (68,6%) | 50 (100%) | - | |

Pelo teste exato de Fisher, demonstrando que existem diferenças significativas entre os quantitativos de pacientes que consomem ou não álcool, para aqueles que apresentam ou não malignidade no diagnóstico histopatológico (Tabela 5). De acordo com o valor do *odds ratio* (OR), a chance de ter lesão maligna e consumir álcool é 6 vezes maior do que ter lesão maligna e não consumir.

Em relação ao sexo e o diagnóstico de neoplasias malignas, os dados apresentados na Tabela 6 demonstram que 12 pacientes do sexo masculino (24%) e 3 pacientes do sexo feminino (6%) apresentaram lesão maligna à histopatologia. Verifica-se que existem diferenças significativas entre os quantitativos de pacientes relacionados ao sexo *versus* a presença ou não de histopatologia maligna. De acordo com o valor do *odds ratio* (OR), a chance de ter lesão maligna e ser homem é 9,5 vezes maior do que ter lesão maligna e ser mulher.

Tabela 6. Distribuição dos 50 pacientes no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017, de acordo com sexo do paciente e presença de malignidade no resultado da histopatologia.

| Gênero (Sexo) | Histopatologia Maligna | | Total | OR (IC 95%) | p-valor |
|---------------|------------------------|-----------------|------------------|----------------------------------|----------|
| | Sim | Não | | | |
| Masculino | 12 (24%) | 8 (16%) | 20 (40%) | 9.564227 (2.166752 52.870476) | 0.000645 |
| Feminino | 3 (6%) | 27 (54%) | 30 (60%) | | |
| Total | 15 (30%) | 35 (70%) | 50 (100%) | - | - |

Com relação à acuidade do diagnóstico citológico com o histopatológico, apresentado na Tabela 7, observa-se que 13 dos 15 pacientes com histopatologia de lesão maligna, apresentaram citopatologia positiva para células neoplásicas, revelando sensibilidade de 86,6% e especificidade de 100% na avaliação citológica. Os cálculos estatísticos indicam que não existem diferenças significativas entre os quantitativos de pacientes quando são correlacionados citopatologia positiva *versus* a presença ou não de histopatologia maligna. O valor do *odds ratio* (OR) não foi calculado devido a tabela conter valores nulos.

Tabela 7. Análise da acuidade entre o diagnóstico citológico e o exame histopatológico, dos 50 pacientes no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017.

| Citopatologia | Histopatologia | | Total | OR (IC 95%) | p-valor |
|---------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|---------|
| | Sim | Não | | | |
| Positivo | 13 (26%) | 0 (0,0%) | 13 (26%) | *Não calculado | 0,250 |
| Negativo | 2 (4%) | 35(68,6%) | 37 (40%) | | |
| Total | 15 (30%) | 35 (70%) | 50 (100%) | - | - |

Sensibilidade 86,66%

Especificidade 100%

VPP 100%

VPN 94,5%
Kappa 0,958
Acurácia 96%

Legenda: *VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo.

Quando os resultados da interpretação dos esfregaços obtidos pelas duas técnicas de citopatologia, tradicional e em meio líquido, foram comparados entre si, foi necessário excluir da análise 2 dos 50 casos, pois os esfregaços tradicionais foram considerados insatisfatórios por escassez de elementos celulares. Desta forma, foram comparados entre si 48 casos, conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Análise da acuidade entre o diagnóstico citológico tradicional e em meio líquido, em 48 pacientes no CEO Norte e FCECON, submetidos a procedimentos cirúrgicos, no período de abril de 2016 a junho de 2017.

| Citopatologia Convencional | Citopatologia Meio Líquido | | Total | OR (IC 95%) | p-valor |
|--|----------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------|
| | Positivo | Negativo | | | |
| Positivo | 11 (22,9%) | 1 (2,1%) | 12 (25,0%) | *Não calculado | 1,00 |
| Negativo | 0 (0,0%) | 36 (75,0%) | 36 (75,0%) | | |
| Total | 11 (22,9%) | 37 (77,1%) | 48 (100%) | - | - |
| Sensibilidade 100% Especificidade 97% Kappa 0,91 Acurácia 97% | | | | | |

De acordo com a Tabela 8, observou-se que em 11 (22,9%) pacientes a citopatologia resultou em lesão maligna e em 36 (75,0%) pacientes não foram observadas células neoplásicas, por ambas as técnicas. Em um caso, apenas a citopatologia pela técnica tradicional foi positiva. Desta forma, a sensibilidade foi de 100%, com especificidade de 97%. O p-valor foi igual a 1,000, revelando que não há diferenças significativas entre os quantitativos de pacientes que apresentaram citopatologias diagnosticadas tanto pelo meio líquido, como pelo tradicional (Tabela 10). A correlação de Pearson calculada foi de 0,944, o que indica uma fortíssima correlação entre as variáveis.

Com a fotodocumentação das lesões e dos achados microscópicos das citopatologias e da histopatologia, pretende-se elaborar um atlas em formato digital,

no qual haverá uma breve descrição dos achados clínicos e microscópicos, conforme exemplificado nas Figuras 4, 5 e 6.

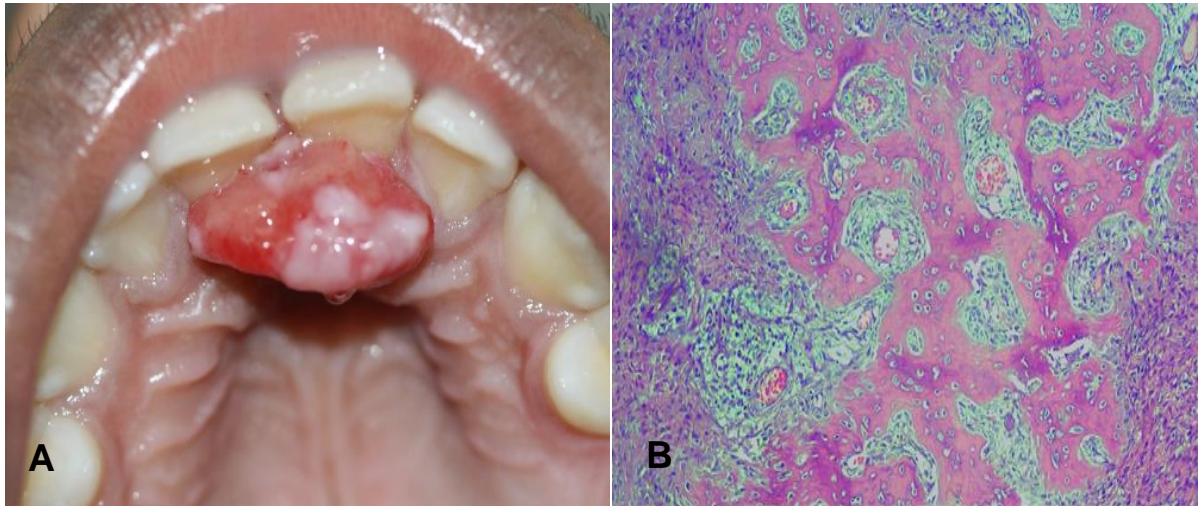


Figura 4. Achados clínico-patológicos ilustrativos para futura confecção de atlas digital de lesões orais. **A.** Paciente apresentando lesão exóftica em palato com diagnóstico de fibroma ossificante periférico; **B.** Histopatologia: Proliferação de fibroblastos associado a formação de material mineralizado (HE, 10x).

Fonte: Acervo fotográfico do projeto/DPML.

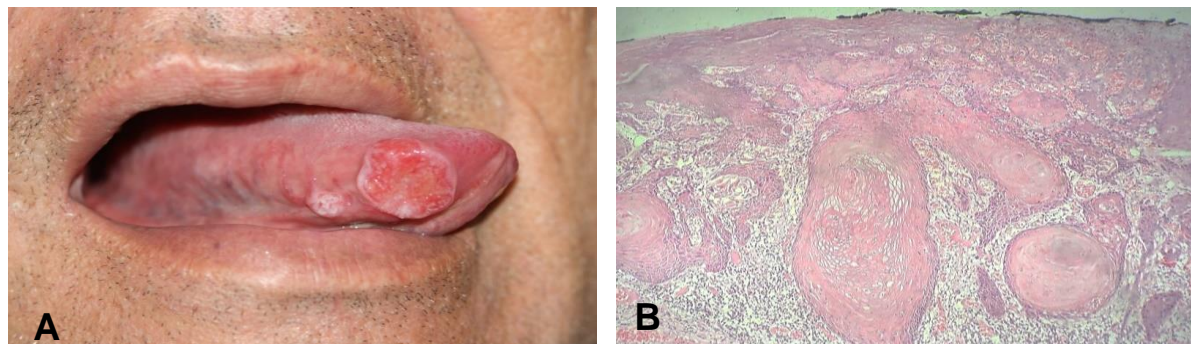


Figura 5. Achados clínico-patológicos ilustrativos para futura confecção de atlas digital de lesões orais. **A.** Paciente apresentando lesão nodular em língua; **B.** Histopatologia: Presença de proliferação de nichos de células epiteliais, infiltrando a lâmina própria, em carcinoma epidermóide bem diferenciado (HE, 10x).

Fonte: Acervo fotográfico do projeto/DPML.

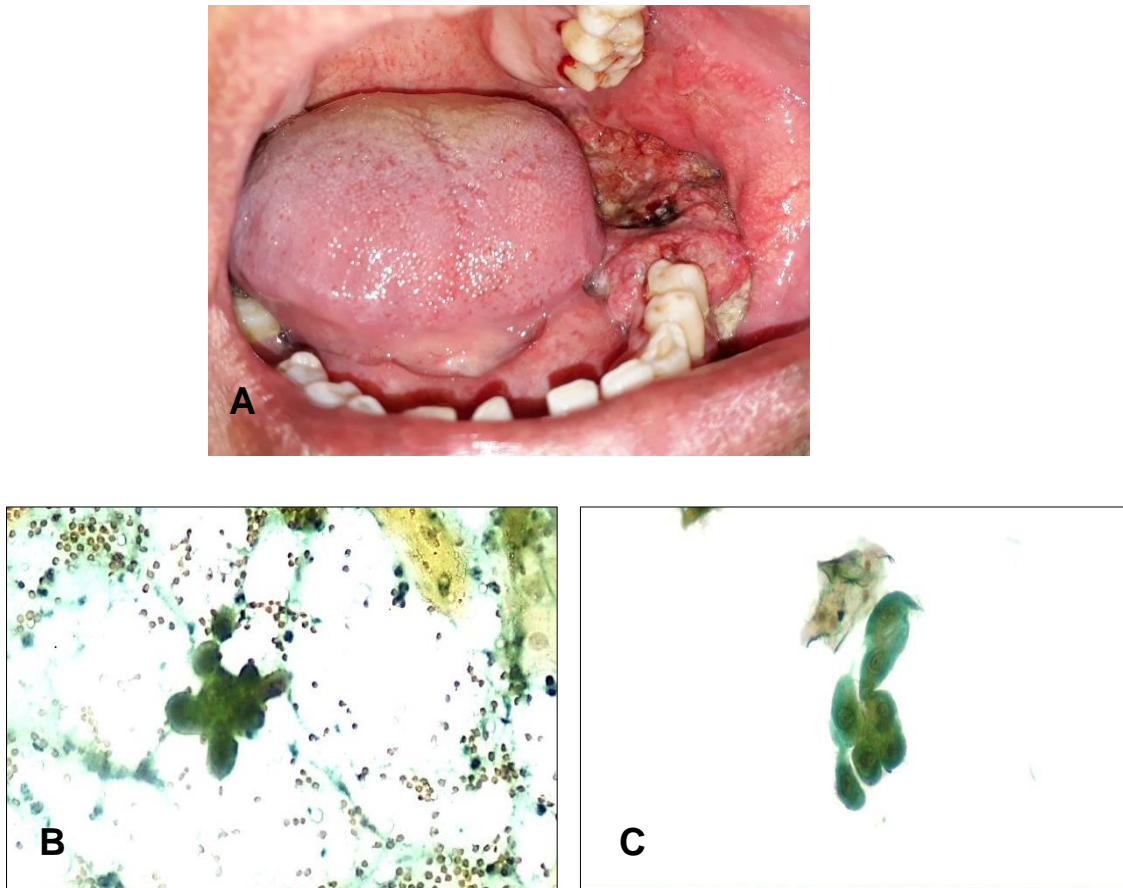


Figura 6. Achados clínico-citopatológicos ilustrativos para futura confecção de atlas digital de lesões orais. **A.** Lesão úlcero-vegetante em região retromolar com diagnóstico de carcinoma escamocelular. **B.** Citologia convencional com presença de células atípicas, hiper Cromáticas. **C.** Citologia em meio líquido do mesmo paciente, notar diminuição de debris celulares (Papanicolaou, 40x).

A execução do projeto aumentou o fluxo de atividades dos residentes do Programa de Residência Multiprofissional em Patologia Oral e Maxilo-Facial, que acompanharam o processamento dos materiais e a emissão dos laudos histopatológicos, participaram das avaliações dos esfregaços citológicos tradicional e em meio líquido.

Fato relevante também obtido com a realização do projeto foi a melhor interação profissional com os serviços de cirurgia do CEO Norte e da FCECON.

7 DISCUSSÃO

Entre os 50 pacientes avaliados, a faixa etária de maior prevalência do conjunto de lesões avaliadas foi acima de 40 anos, entre a 5^a e a 6^a décadas, com média etária superior a 51 anos, concordando com os achados de Mendez et al. (2012) e Pires et al. (2015), os quais observaram maior prevalência lesões em pacientes acima de 50 anos e na 6^a década de vida, respectivamente. Em contrapartida, esses dados divergem dos achados de Hoff; Silva; Carli (2015) que encontraram como faixa etária mais prevalente aquela com indivíduos abaixo de 40 anos.

Com relação ao sexo, observou-se maior frequência de lesões no sexo feminino (60%), em relação ao masculino (40%), dados que corroboram os estudos de Hoff; Silva; Carli (2015), Pires et al. (2015) e Saleh et al. (2017). Esse resultado pode ser devido a uma maior procura das mulheres pelos serviços de saúde, de modo que elas se submetem mais a exames de rotina, comparado aos homens.

Com relação aos hábitos viciosos, constatou-se que 46% eram tabagistas, destes 60% do sexo masculino, e quanto ao etilismo, observou-se que 40% relataram ingestão alcoólica, sendo que 80% destes pacientes eram do sexo masculino. De acordo com o valor do *odds ratio*, a chance de ter lesão maligna e ser fumante é 2,7 vezes maior, do que ter lesão maligna e não ser fumante. Bem como, a chance de ter lesão maligna e ser homem é 9,5 vezes maior do que ter lesão maligna e ser mulher. Segundo os dados de perfil dos 51 pacientes avaliados, verificou-se que o perfil mais predisposto a ter uma lesão maligna foi ser do sexo masculino, etilista e tabagista, corroborando com o perfil epidemiológico de câncer bucal descrito na literatura conforme Warnakulasuriya (2009) e Speight et al. (2017).

Speight et al. (2017) referem que homens usuários de tabaco e álcool constituem grupo de alto risco para lesões malignas, e chamam a atenção para a necessidade de implantação de programas de rastreio de câncer nesta população. Afirmam ainda que houve uma redução significativa (43%) da mortalidade mediante a execução destas intervenções nesse grupo de risco.

Com relação à localização das lesões bucais, o sítio mais observado no presente trabalho, foram os lábios (34%), corroborando com estudos anteriores realizados por Melo et al. (2013) e Saleh et al. (2017). Quando estratificados,

somente para lesões malignas, o sítio mais acometido foi a língua, em concordância com os estudos de Petersen, (2005), Waal, (2013), Warnakulasuriya (2009) e Speight et al. (2017). Segundo o estudo de Castagnola et al. (2011), lesões orais com potencial de malignização em língua estão mais frequentemente associados a alterações de DNA e alterações cromossômicas, do que outros sítios da mucosa oral, e sugerem um acompanhamento distinto para pacientes com essas lesões em língua.

No presente estudo, a borda lateral de língua foi a localização mais prevalente para lesões malignas. Segundo Reis et al. (2002) um fator que deve ser considerado é a maior permeabilidade de mucosas não queratinizadas, como a do bordo lateral da língua e da mucosa jugal, quando comparadas a tecidos queratinizados existentes nas mucosas de revestimento do palato e da gengiva. No referido artigo, quando foram avaliados a borda lateral de língua e a mucosa jugal, a primeira evidenciou frequência elevada de células micronucleadas e de micronúcleos. Já a mucosa jugal, apesar de também ser revestida por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, mostrou resultados bem menos expressivos. Por esses e outros resultados, os autores sugeriram que a borda lateral de língua seria um sítio mais exposto à ação de carcinógenos.

De acordo com a natureza das lesões, a maioria era benigna, predominando lesões decorrentes de processos reacionais ou traumáticos, concordando com os estudos descritos na literatura (HOFF, SILVA E CARLI, 2015; DOVIGI et al., 2017). O diagnóstico de natureza benigna mais encontrado foi a hiperplasia fibrosa inflamatória, pertencente ao grupo de lesões reativas, concordando com os estudos de Melo et al. (2013), Souto et al. (2014) e Pires et al. (2015), os quais também encontraram essa patologia como a mais frequente. Esse alto índice de hiperplasia fibrosa inflamatória pode estar relacionado a um grande número de usuários de próteses mal adaptadas, sujeitos a trauma de baixa intensidade.

Em relação a lesões de natureza maligna, o carcinoma escamocelular (CEC) foi o tipo histológico mais encontrado, corroborando com os achados de Warnakulasuriya (2009), Riveira (2015) e Speight et al. (2017). Observou-se alta prevalência dessa lesão, representando 28% de todas as lesões, concordando com os estudos Saleh et al. (2017), os quais referiram prevalência de CEC, de 38,8%. Pode-se considerar que este percentual de frequência de neoplasias malignas é alto, e está de acordo com as estimativas do INCA (2016) para o Estado do

Amazonas, na qual foram estimados 100 novos casos, sendo 70 para homens e 30 para mulheres.

Entre os diagnósticos clínicos e histopatológicos, observou-se que houve concordância em 31 (60,8%) pacientes, corroborado pelos resultados de Forman, Chuang, August (2015) que encontraram um grau de concordância de 61%, com acurácia de 94,4% nas lesões orais comumente biopsiadas como fibroma, mucocele, úlceras traumáticas, granulomas piogênicos e papilomas. Os autores afirmam que a impressão clínica, embora altamente precisa para condições benignas comuns, não é uma alternativa aceitável aos achados definitivos da biópsia em outros casos, particularmente em lesões pré-malignas e malignas e ainda que estes achados ajudam a esclarecer a necessidade do exame de biópsia como suplementação da hipótese clínica.

Quando os resultados do método de citopatologia e a histopatologia foram comparados, obteve-se sensibilidade de 86,66% e especificidade de 100%, concordando com os estudos de Vidal et al. (2011), Dolens et al. (2013), Fontes et al. (2013), e Sekine et al. (2017). Os valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) ficaram em 100% e 94,5%, respectivamente, corroborando com a revisão sistemática de Dolens et al. (2013), os quais referiram valores de VPP e VPN variando de 80 a 100% e de 84,6% a 100%, respectivamente.

A acurácia entre a citopatologia e a histopatologia foi de 96%. Este percentual está dentro dos valores previamente reportados por Navone et al. (2004), os quais relataram acurácia de 89,6%, e de Vidal et al. (2011), de 96,3%. Segundo Navone et al. (2007), a precisão diagnóstica pode ser significativamente melhorada pela associação de histologia e citopatologia, particularmente citopatologia baseada em meio líquido, para diagnóstico de lesões epiteliais orais displásicas ou neoplásicas. Os autores questionam ainda a falta de popularidade da técnica de citopatologia para a cavidade oral e a atribuem à falta de experiência na coleta, situação que resulta em amostras inadequadas.

Em dois casos houve divergência entre citopatologia e histologia, com resultados negativos na primeira e positivos na segunda, os quais serão descritos a seguir.

No caso 1, a lesão estava localizada em pele de lábio inferior (Figura 7), apresentava aspecto crostoso, e apesar da hidratação com soro fisiológico durante um minuto, conforme preconizado, não foram observadas alterações citológicas

compatíveis com malignidade na citopatologia, provavelmente porque a área principal da lesão não foi adequadamente amostrada. E no caso 2, a lesão abaulava a mucosa de lábio inferior (Figura 8). Tratava-se de lesão recidivada, previamente excisada, localizada à histopatologia dentro do espaço compreendido entre a pele e a mucosa, resultando em abaulamento dos mesmos, sem comunicação com o epitélio de revestimento mucoso (lesão submucosa).



Figura 7. Caso 1: Aspecto clínico crostoso de lesão localizada em pele de lábio inferior.



Figura 8. Caso 2: Aspecto clínico da lesão localizada em submucosa de lábio inferior

Pelos dados apresentados verificou-se a limitação do uso da técnica de citopatologia em lesões com superfície crostosa.

Atualmente, o padrão-ouro para o diagnóstico de lesões orais é a confirmação histológica da impressão clínica. O exame histopatológico precoce da lesão para avaliar malignidade é importante, mas também pode resultar em uma abundância de procedimentos de biópsia, aumento de custos e preocupação do paciente (FORMAN; CHUANG; AUGUST, 2015).

O diagnóstico precoce de lesões malignas na cavidade oral é de extrema importância a fim de proporcionar um tratamento menos invasivo e para aumentar a sobrevida do paciente. Um dos motivos para a alta taxa de mortalidade, segundo Fontes e colaboradores (2013) é o diagnóstico tardio, levando por vezes a cirurgias mutiladoras e interferindo na qualidade de vida e contexto social do paciente.

O método de citopatologia tem se mostrado eficaz para detecção de lesões malignas, assim como no diagnóstico de lesões infecciosas, e ainda auxilia na identificação de alterações celulares prévias ao aparecimento de lesões clinicamente detectáveis (VIDAL et al., 2011; FREITAS et al., 2016). Quando comparado à histopatologia, possui altas taxas de sensibilidade e especificidade, sendo um método fidedigno e de menor custo para pesquisa de células cancerosas (MULKI; SHETTY; PAI, 2015; SEKINE et al. 2017), conforme os dados obtidos nesta pesquisa.

A concordância entre os dois métodos de citopatologia foi alta com Kappa 0,91 divergindo de Vidal et al. (2011), os quais obtiveram o coeficiente de 0,178. Entretanto, quando os dados de acurácia (97%) e de sensibilidade (100%) foram comparados com os descritos nesse estudo, observou-se similaridade, com acurácia de 96,3% e sensibilidade de 96,9%. Estes resultados de concordância entre as duas técnicas de citologia corroboram com o relatado por Dwivedi et al. (2012), os quais afirmam que a citopatologia centrifugada baseada em meio líquido não oferece vantagem significativa em relação à preparação de esfregaço convencional. Os autores não indicam a técnica de citopatologia centrifugada em meio líquido para aplicação em procedimentos rotineiros de diagnóstico e triagem em massa, embora o esfregaço limpo de detritos, de sangue e bactérias conseguido por esta técnica seja útil para procedimentos avançados, como a imunocitoquímica.

Para Ahmed et al. (2009), a citopatologia em meio líquido e o esfregaço convencional são técnicas diagnósticas confiáveis, porém os autores destacaram que a técnica baseada em meio líquido mostrou uma melhoria geral na preservação da amostra, adequação da amostra, visualização da morfologia celular e reprodutibilidade.

Shukla et al. (2015) relatam que a citopatologia em meio líquido é a ideal para os esfregaços orais, pois há melhor qualidade de preservação celular e armazenamento dos espécimes citológicos. Com isto, produzir esfregaços com excelente morfologia citológica e fornece ao patologista material celular suficiente

para confeccionar lâminas adicionais por outras técnicas de coloração, como a do ácido periódico de Schiff (PAS) ou pela prata.

Como no presente estudo não houve diferenças significativas entre as técnicas tradicional e em meio líquido, infere-se que ambas podem ser aplicadas e são reprodutíveis. Conforme referido por Ahmed et al. (2009), nos esfregaços obtidos de materiais preservados em meio líquido, a qualidade do esfregaço em meio líquido foi superior, notando-se diminuição de debris celulares e melhor interpretação do mesmo devido à maior concentração de células em campo previamente demarcado.

8 CONCLUSÕES

Entre os 50 pacientes avaliados no presente estudo, 60% pertenceram ao sexo feminino. A média etária foi de 51 anos, com intervalo de 7 a 86 anos.

As lesões benignas foram as mais prevalentes, principalmente em mulheres.

A neoplasia maligna mais frequente foi o carcinoma escamocelular de cavidade oral, observado em 15 casos, sendo a língua, a localização de maior incidência.

O percentual de frequência de carcinoma escamocelular foi alto, e está de acordo com as estimativas do INCA (2016) para o Estado do Amazonas.

O perfil de paciente mais predisposto a ter uma lesão maligna foi ser do sexo masculino, etilista e tabagista.

Com relação aos hábitos viciosos, a chance de ter lesão maligna e ser fumante foi 2,7 vezes maior do que ter lesão maligna e não ser fumante.

A acurácia entre a citopatologia e a histopatologia foi de 96%, indicando a citopatologia como bom método de complementação diagnóstica ao exame clínico.

A técnica apresentou limitações relacionadas a lesões de localização posterior e com presença de crostas.

Os métodos de citopatologia tradicional e em meio líquido foram capazes de identificar e classificar as alterações celulares características de malignidade e possuem alta sensibilidade e especificidade, sem que houvesse diferenças significativas entre as duas técnicas testadas.

As técnicas de citopatologia se mostraram reprodutíveis e se bem indicadas podem ser utilizadas rotineiramente para detecção precoce de lesões malignas.

O atlas digital a ser elaborado constará de informações e imagens clínicas, e de achados representativos de campos citológicos e histopatológicos.

Houve aumento significativo de avaliações histopatológicas de lesões de cavidade oral com a participação da equipe de Residência Multiprofissional de Patologia Oral e Maxilo Facial, e oportunidade de treinamento básico de residentes na interpretação de preparados citológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVON, S.L.; KLIEB, H.B.E. Oral Soft-Tissue Biopsy: An Overview. **J Can Dent Assoc.**, v.78, n.75, p.1–9, 2012.
- ARAKERI, G.; BRENNAN P. Oral submucous fibrosis: an overview of the etiology, pathogenesis, classification, and principles of management. **Egypt J Oral Maxillofac Surg** .; v. 51, p.7, p.587–93, 2014.
- BETIOL, J.; VILLA, L.L.; SICHERO, L. Impact of HPV infection on the development of head and neck cancer. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.** v. 46, p. 217-226, 2013.
- CAMPAGNOLI, E. B. et al. Citologia em base líquida - uma nova opção para o diagnóstico de lesões orais. **RBPO**, Natal, v. 4, n. 2, p. 119-127, 2005.
- CASTAGNOLA, P.; MALACARNE, D.; SCARUFFI, P.; MAFFEI, M.; DONADINI, A.; DI NALLO, E. et al. Chromosomal aberrations and aneuploidy in oral potentially malignant lesions: distinctive features for tongue. **BioMed Central Ltd**; 2011;v.11, n.1, p.445, 2011.
- CHATURVEDI, A.K.; ENGELS, E.A.; PFEIFFER, R.M.; HERNANDEZ, B.Y.; XIAO, W.; KIM, E.; et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. **J Clin Oncol.** v.29, n. 32, p. 4294–301, 2011.
- CHEN, S.; FORMAN, M.; SADOW, P.M.; AUGUST, M. The Diagnostic Accuracy of Incisional Biopsy in the Oral Cavity. **J Oral Maxillofac Surg.** v. 74, n.5, p.959-64, 2016.
- CHOUDHARY, P., SUDHAMANI, S., PANDIT, A., & KIRI, V. (2012). Comparison of modified ultrafast Papanicolaou stain with the standard rapid Papanicolaou stain in cytology of various organs. **Journal of Cytology / Indian Academy of Cytologists**, v. 29, n.4, p. 241–245, 2012.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, Resolução CFM nº 1844/2008. Publicada em D.O.U., 20 de junho, **CFM**, 2008.
- CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA. Resolução CFO nº 63 de 2005. Publicado em Consolidação das normas para procedimentos nos conselhos de odontologia, **CFO**, 2005.
- DA COSTA, K. B. F. **Avaliação da concordância diagnóstica entre a citopatologia e a histopatologia do carcinoma de células escamosas de boca e análise histopatológica e da imunorreatividade ao anticorpo anti-ki-67 de margem.**/ Karla Bianca Fernandes da Costa.. Tese de Doutorado (Patologia Bucodental - Programa de Pós-Graduação em Patologia) - Universidade Federal Fluminense. Orientadora: Eliane Pedra Dias. Niterói, 2009.

DWIVEDI, N.; RAJ, V.; KASHYAP, B.; AGARWAL, A.; CHANDRA S. Comparison of centrifuged liquid based cytology method with conventional brush cytology in oral lesions. **Eur J Gen Dent**, v.1, n.3, p.192, 2012.

DOVIGI, E. et al. A retrospective study of 51,781 adult oral and maxillofacial biopsies. **JADA**, v.147, n.3, p.170-6, 2017.

DOLENS, E.D.A., et al. Cytopathology: a useful technique for diagnosing oral lesions?: A systematic literature review. **Diagn Cytopathol**. v. 41, n.6, p 505-14, 2013.

FILHO, V.W. Consumo De Bebidas Alcoólicas E Risco De Câncer E Risco De Câncer. **Revista Usp**, São Paulo, n. 96, P. 37-46, Dezembro/Febrero 2012-2013.

FONTES, K.B.F.; CUNHA, K.S.G.; RODRIGUES, F.R.; SILVA, L.E. DA; DIAS E.P. Concordance between cytopathology and incisional biopsy in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. **Braz Oral Res**. v.27, n.2, p.122–7, 2013.

FORMAN, M.S.; CHUANG, S.K.; AUGUST, M. The Accuracy of Clinical Diagnosis of Oral Lesions and Patient-Specific Risk Factors that Affect Diagnosis. *J Oral Maxillofac Surg* . **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**; v. 73, n.10, p.1932–7, 2015.

FREITAS, R.M.; RODRIGUES, A.M.; MATOS JÚNIOR, A.F.; OLIVEIRA, G.A. Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do câncer bucal: uma revisão de literatura. **RBAC**. 2v. 48; n.1, p.13–8, 2016.

GOON, P.; STANLEY, M.; EBMEYER, J.; STEINSTRÄSSER, L.; UPILE, T.; JERJES, W.; BERNAL-SPREKELSEN, M., GÖRNER, M.; SUDHOFF, H. HPV & head and neck cancer: a descriptive update. **Head & Neck Oncology**, v.1, n.36, 2009.

GUIMARÃES, M.C. Exames de laboratório: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.18, n.2, p.117-120, 1985.

GÜNERI, P.; EPSTEIN, J.B.; KAYA, A.; VERAL, A.; KAZANDI, A.; BOYACIOGLU, H. The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. **Int J Oral Maxillofac Surg**. v.40, n.2, p.155–61, 2011.

HADZIABDIC, N.; SULEJMANAGIC, H.; KURTOVIC-KOZARIC, A. The role of general dental practitioners in the detection of early-stage oral malignancies – A review. **J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol** . 2017.

HE, Q.; CHEN, Z.; CABAY, R.J.; ZHANG, L.; LUAN, X.; CHEN, D.; et al. MicroRNA-21 and microRNA-375 from oral cytology as biomarkers for oral tongue cancer detection. **Oral Oncol** . v. 57, p.15–20, 2016.

HOFF, K.; SILVA, S.O.; CARLI, J.P. Levantamento epidemiológico das lesões bucais nos pacientes atendidos nas clínicas da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo. **RFO**, v.20, n. 3, p.319-24, 2015.

HOLOGIC, INC. ThinPrep®2000 System Operator's Manual. MAN-02585-001 Rev. 004. © **Hologic, Inc.**, All rights reserved, 2014.

IARC. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. **IARC** CancerBase No. 11.2012, Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>>, Acesso em 05 de maio 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Incidência de câncer no Brasil - Estimativa de câncer para 2016. Rio de Janeiro: **INCA**, 2016

JAITLEY, S.; AGARWAL, P.; UPADHYAY, R. Role of oral exfoliative cytology in predicting premalignant potential of oral submucous fibrosis: A short study. **J Cancer Res Ther**. v.11, n.2, p.:471–4, 2015.

JIANG, S.; DONG, Y. Human papillomavirus and oral squamous cell carcinoma: A review of HPV-positive oral squamous cell carcinoma and possible strategies for future. **Curr Probl Cancer** . Elsevier; 2017;1–5.

FORMAN, M.S.; CHUANG, S.K.; AUGUST M. The Accuracy of Clinical Diagnosis of Oral Lesions and Patient-Specific Risk Factors that Affect Diagnosis. **J Oral Maxillofac Surg** . American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; v. 73, n.10, p.1932–7, 2015.

HOFF, K.; SILVA, S.O.; CARLI, J.P. Levantamento epidemiológico das lesões bucais nos pacientes atendidos nas clínicas da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo. **RFO**, v.20, n. 3, p.319-24, 2015.

JAITLEY, S.; AGARWAL, P.; UPADHYAY, R. Role of oral exfoliative cytology in predicting premalignant potential of oral submucous fibrosis: A short study. **J Cancer Res Ther**. 2015;v.11, n.2, p.471–4, 2015.

KAZANOWSKA, K.; HALON, A.; RADWAN-OCZKO M. The role and application of exfoliative cytology in the diagnosis of oral mucosa pathology--Contemporary knowledge with review of the literature. **Adv Clin Exp Med**. v.23, n.2, p.299–305, 2014.

KIM, S.M. Human papilloma virus in oral cancer. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**. p. 327–36, 2016.

LIU, Y.; LI, J.; LIU, X.; LIU, X.; KHAWAR, W.; ZHANG, X.; et al. Quantitative risk stratification of oral leukoplakia with exfoliative cytology. **PLoS One** . v.10, n.5, p.1–16, 2015.

MACHADO, J.; REIS, P.P.; ZHANG, T.; SIMPSON, C.; XU, W.; PEREZ-ORDONEZ B.; et al. Low prevalence of Human Papillomavirus in oral cavity carcinomas. **Head & Neck Oncology** v. 6, p.1–6, 2010.

MEHROTRA, R. et al. Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. **Molecular Cancer**, v. 5, p.11-9, 2006.

MELO, A.U. et al. A utilização de técnicas incorrectas de biópsia pode aumentar a complexidade do diagnóstico diferencial de lesões orais. **Rev Port Estomatol Med Dent e Cir Maxilofac.** Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária; v.52, n.4, p.212–6, 2011.

MELO, A.R. et al. Prevalência de lesões bucais diagnosticadas no laboratório de patologia bucal da Universidade Tiradentes (2002- 2010). **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, v.13, n.2, p. 109-14, 2013.

MENDEZ, M. et al. A 10-year study of specimens submitted to oral pathology laboratory analysis: lesion occurrence and demographic features. **Braz. Oral Res.**, v.26, n.3, p.235-41, 2012

MEURMAN, J.H. Infectious and dietary risk factors of oral cancer. **Oral Oncology**, v.46, p. 411–413, 2010.

MULKI, S.; SHETTY, P.; PAI, P. Oral rinse-based cytology and conventional exfoliative cytology: A comparative study. **J Cancer Res Ther.** v.11, n.1, p.129–35, 2015.

NAVONE, R. et al. Usefulness of oral exfoliative cytology for the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. **Minerva Stomatol.**, v.53, n. 3, p. 77-86, Mar. 2004

NAVONE, R.; BURLO, P.; PICH, A.; PENTENERO, M.; BROCCOLETTI, R.; MARSICO, A. et al. The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. **Cytopathology**, v.18, n. 6, p; 356–60, 2007.

NEVILLE, B., et al. **Patologia oral e maxillofacial.** 4ª edição, Rio de Janeiro, Elsevier 2016.

NODA, Y.; KONDO, Y.; SAKAI, M.; SATO, S.; KISHINO, M. Galectin-1 is a useful marker for detecting neoplastic squamous cells in oral cytology smears. **Hum Pathol.** Elsevier Inc.; v.52, p. 101–9, 2016.

PAŁASZ, P.; ADAMSKI, Ł.; GÓRSKA-CHRZĄSTEK, M.; STARZYŃSKA, A.; STUDNIAREK, M. Contemporary Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma – A Review of Literature. **Polish J Radiol.** v. 82, p. 193–202, 2017.

PEREIRA, K.; SANTOS, P.; ROCHA, D.A.P; LIMA, K.C. Papilomavírus humano e câncer oral: uma revisão dos conceitos atuais. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 36, n.2, p. 151-56, 2007.

PETERSEN, P. Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 33, p. 397-9, 2005.

PIRES, W. R. et al. Prevalência de lesões na mucosa oral no período de 5 anos. **Rev Odontol Araçatuba**, v. 36, n.2, p.66-9, 2015.

PURKAYASTHA, M.; MCMAHON, A.D.; GIBSON, J.; CONWAY, D.I. Trends of oral cavity, oropharyngeal and laryngeal cancer incidence in Scotland. A socioeconomic perspective. **Oral Oncol** . Elsevier Ltd; v. 61, p.70–5, 2016.

PÉREZ MG, BAGÁN J V., JIMÉNEZ Y, MARGAIX M, MARZAL C. Utility of imaging techniques in the diagnosis of oral cancer. **J Cranio-Maxillofacial Surg**. v.43, n.9, p:1880–94, 2015

PÉREZ-ORTUÑO, R., et al. Assessment of tobacco specific nitrosamines (TSNAs) in oral fluid as biomarkers of cancer risk: A population-based study. **Environ Res**. v.151, p. 635–41, 2016.

PRINGLE, G.A. The Role of Human Papillomavirus in Oral Disease. **Dent Clin North Am**. Elsevier Inc; v.58, n.2, p.385–99, 2014.

REIS, S.R.; D, E. A.; SADIGURSKY, M.; ANDRADE, M.G.S.; SOARES, L.P.; et al. Efeito genotóxico do etanol em células da mucosa bucal. *Pesqui Odontol Bras*. v. 16, n. 3, p.221–5, 2002.

REMMERBACH, T.W.; WEIDENBACH, H.; MULLER, C.; HEMPRICH, A.; POMJANSKI, N.; BUCKSTEGGE, B. Diagnostic value of nucleolar organizer regions (AgNORs) in brush biopsies of suspicious lesions of the oral cavity. **Anal Cell Pathol**, v. 25, p.139-46, 2003.

RIVEIRA, C. Essentials of oral cancer. **Int J Clin Exp Pathol** . v.8, n.9, p. 11884-11894, 2015.

SALEH, S. et al. Retrospective analysis of biopsied oral and maxillofacial lesions in South-Western Saudi Arabia. **Saudi Med J**, v.38, n.4, p.405-12, 2017.

SANTIS, S.; SPINOSI, M.C.; CAMBI, J.; BENGALA, C., BOCCUZZI S. Oropharyngeal squamous cell carcinoma and HPV. Systematic review on overall management. **J Stomatol oral Maxillofac Surg**.; v.118, n.2, p.103–8, 2017.

SCHMIDT, H.; KULASINGHE, A.; KENNY, L.; PUNYADEERA, C. The development of a liquid biopsy for head and neck cancers. **Oral Oncol [Internet]**. Elsevier Ltd; v. 61, p.8–11, 2016.

SEGURA, L., et al. Exfoliative cytology as a tool for monitoring pre-malignant and malignant lesions based on combined stains and morphometry techniques. **J Oral Pathol Med**. v.44, n.3, p.:178–84, 2015.

SEKINE J, NAKATANI E, HIDESHIMA K, IWAHASHI T, SASAKI H. Diagnostic accuracy of oral cancer cytology in a pilot study. **Diagnostic Pathology**; v.12, n. 1, p.27, 2017.

SHUKLA, SURABHI ET AL. Comparison of Specimen Adequacy and Smear Quality in Oral Smears Prepared by Manual Liquid-Based Cytology and Conventional Methods. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology** : JOMFP. v. 19, n. 3, p. 315–318, 2015.

SILVA, C.; SILVA, I.; CERRI, A.; WECKX, L. Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tongue. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.104, p.497-500, 2007.

SOUSA, M.C.; OLIVEIRA ALVES, M.G.; SOUZA, L.A.; HABERBECK BRANDÃO, A.A.; ALMEIDA, J.D.; CABRAL, L.A.G. Correlation of clinical, cytological and histological findings in oral squamous cell carcinomas. **Oncol Lett**. v.8, n.2, p.799–802, 2014.

SPEIGHT, P.M; EPSTEIN, J.; KUJAN, O.; LINGEN, M.W.; NAGAO, T.; RANGANATHAN, K. et al. Screening for oral cancer—a perspective from the Global Oral Cancer Forum. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**; v.123, n.6, p 680–7, 2017.

SUÁREZ, E.; CALO, W.; HERNÁNDEZ, E.; DIAZ, E.; FIGUEROA., N; ORTIZ, A. Age-standardized incidence and mortality rates of oral and pharyngeal cancer in Puerto Rico and among Non-Hispanics Whites, Non-Hispanic Blacks, and Hispanics in the USA. **BMC Cancer**, v.9, n.129, 2009.

SUBRAMANIAN, S.; SANKARANARAYANAN, R.; BAPAT, B.; SOMANATHAN, T.; THOMAS, G.; MATHEW, B.; VINODA, J.; RAMADAS, K. Cost-effectiveness of oral cancer screening: results from a cluster randomized controlled trial in India. **Bull World Health Organ**, v.87, n. 3, 2009.

THAVARAJAH, R.; MUDIMBAIMANNAR, V. K.; ELIZABETH, J.; RAO, U. V.; RANGANATHAN, K. Chemical and physical basics of routine formaldehyde fixation. **J Oral Maxillofac Pathol**, v. 16, n. 3, p. 400–405, 2012.

TSANTOULIS, P.K. ; KASTRINAKIS, N.G.; TOURVAS, A.D.; LASKARIS, G.; GORGOULIS, V.G.; Advances in the biology of oral cancer. **Oral Oncology**, v. 43, p. 523– 534, 2007.

VIANNA, L.M.S. **Aplicabilidade do sistema de Bethesda no diagnóstico das lesões escamosas orais e importância do Papilomavírus na gênese dessas lesões**. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde. Brasília, 2008.

VIDAL, A.K.L, et al. Conventional Cytology versus liquid-based cytology for prevention and early diagnosis of oral squamous cell. **Odontol. Clín.-Cient., Recife**,v.10, n.1, p.31–6, 2011.

WAAL, I. V. D Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; Some considerations. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. v.18, n.1, p. 33-7, 2013.

WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncology**, v. 45, p. 309–316, 2009.

WALVIK, L.; SVENSSON, A.B.; FRIBORG, J.; LAJER, C.B. The association between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell Carcinoma: Reviewed according to the Bradford Hill criteria for causality. **Oral Oncol**. v. 63, p.61–5, 2016.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Página 1 de 2

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da Pesquisa “CONTRIBUIÇÃO DA CITOLOGIA EM MEIO LÍQUIDO NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE”, sob a responsabilidade da pesquisadora Professora Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto, a qual pretende avaliar a aplicação da citologia esfoliativa em lesões de cavidade oral e de orofaringe, de pacientes atendidos no Centro de Especialidades Odontológicas Norte Doutor Rubim de Sá (CEO Norte) e na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCECON).

Sua participação é voluntária e se dará por meio de uma entrevista para preenchimento de um formulário no qual estão incluídas informações pessoais gerais, sintomatologia, exames de imagem, achados citológicos e histológicos, e procedimento cirúrgico realizado. A sua participação neste projeto nos autoriza a ter acesso a dados existentes em seu prontuário. A lesão em sua boca ou orofaringe será fotografada, e estas imagens poderão ser usadas em publicações científicas ou material didático referente a lesões de cavidade oral e orofaringe, sem que o(a) sr(a) seja identificado. Após realização de bochecho e escovação da cavidade oral com escova dental, será feita esfoliação da mucosa da boca e da área da lesão com escovinha apropriada. Serão confeccionados esfregaços em lâminas de vidro com os materiais obtidos nestas esfoliações. Após esta etapa de coleta, o procedimento cirúrgico indicado pelo profissional que o(a) está assistindo será realizado, conforme já estava previsto. Os materiais obtidos pela esfoliação e decorrentes do procedimento cirúrgico (de parte da lesão ou de toda a lesão) serão levados para o Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas, localizado na Rua Afonso Pena, 1053 - Praça 14 de Janeiro, Manaus - AM, CEP 69020-160, telefone (92) 3305-4721, onde serão processados e avaliados. Com os resultados obtidos, será feita a análise dos dados para avaliar se a citologia esfoliativa contribuiria ou não para o diagnóstico de lesões da cavidade oral e orofaringe. Assim que se ~~obtiver financiamento, será feita também a pesquisa de um vírus, chamado papilomavírus humano (HPV), no material proveniente de cavidade oral ou de orofaringe. Todos os resultados destas avaliações serão encaminhados para seu prontuário, no local onde o(a) sr(a) estiver sendo atendido.~~

As lâminas obtidas de seu material esfoliado e dos materiais da biópsia e os blocos teciduais provenientes das biópsias realizadas ficarão arquivados por tempo indeterminado no Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da UFAM, e pertencem a(o) sr(a), podendo ser retirados a qualquer momento, caso haja solicitação escrita. Os resíduos das biópsias ficarão armazenados, quando existentes, por até 6 meses após a emissão do respectivo laudo. Há a possibilidade de realizar futuras pesquisas com estes materiais arquivados. Todas as pesquisas futuras só poderão ser realizadas com estes materiais se forem submetidas a um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (sistema CEP/CONEP), e se o(a) sr(a) autorizar esta utilização:

- estou de acordo com a utilização futura de meus materiais
- quero ser consultado sobre a nova pesquisa
- não quero ser consultado sobre a nova pesquisa
- não estou de acordo com a utilização futura de meus materiais

O(a) sr(a) não terá despesa e nem compensação financeira relacionada à sua participação nessa pesquisa. Tem garantida a disponibilidade de tratamento odontológico/médico relacionado à lesão ora em avaliação, e de indenização em caso de eventuais danos que sejam diretamente causados pelos procedimentos da pesquisa.

O risco relacionado à sua participação neste protocolo de pesquisa diz respeito a possibilidade de que alguma parte do seu rosto seja incluída nas fotografias tiradas da lesão em sua boca e orofaringe quando esta for fotografada, mas se isto ocorrer, esta parte será retirada da imagem, para não haver exposição de qualquer imagem que permita seu reconhecimento facial quando estas imagens vierem a ser utilizadas. Pode haver desconforto durante a higienização de sua boca e a escovação da cavidade oral, mas o sr(a) poderá realizá-las da forma mais confortável que puder. Pode haver extravio de material durante o transporte do mesmo para o(s) serviço(s) onde as análises serão realizadas ou pode haver problemas no processamento das amostras, os quais serão minimizados de todas as formas possíveis. Caso aconteça qualquer uma destas situações, o(a) sr(a) será imediatamente comunicado. Se aceitar participar, estará contribuindo para que em nossa região haja publicações sobre a contribuição da citologia no diagnóstico de lesões de cavidade oral e orofaringe, e para que outros pacientes com lesões de cavidade oral e orofaringe se beneficiem com o resultado desta pesquisa, com a melhoria de diagnóstico e tratamento.

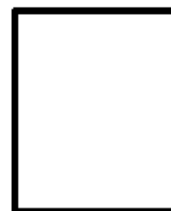
Se depois de consentir em sua participação o(a) Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço Rua Afonso Pena, 1053, - Praça 14 de Janeiro, Manaus - AM, CEP 69020-160, telefones (92) 3305-4721 e (92) 3305-4950, ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFAM, na Rua Teresina, 495, Adrianópolis, Manaus-AM, telefone (92) 3305-1181, ramal 2004, ou pelos e-mails: cep.ufam@gmail.com e cep@ufam.edu.br.

Consentimento Pós-Infomação

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim, pelo pesquisador e pelo entrevistador, ficando uma via comigo e a outra com o pesquisador responsável e/ou com o entrevistador.

Data: ___/___/___

Assinatura do participante



Impressão do dedo polegar
caso não saiba assinar

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Entrevistador

APÊNDICE B

Formulário de dados dos pacientes do projeto CONTRIBUIÇÃO DA CITOLOGIA ESFOLIATIVA NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

1. NÚMERO DO REGISTRO: _____ DATA DA ENTREVISTA ___/___/___

2. NÚMERO DO PRONTUÁRIO: CEO NORTE FCECON _____
CARTÃO SUS: _____

3. GÊNERO DO PACIENTE: MASCULINO FEMININO IGNORADO

4. TELEFONE: (____) _____ SUS: _____
CEP: _____

ENDEREÇO: _____

5. DATA DO NASCIMENTO ___/___/___ 6. LOCAL DE NASCIMENTO:

6. ESTADO CONJUGAL ATUAL

Casado Solteiro União Estável
 Desquitado/separado/ divorciado Viúvo Sem informação

7. RAÇA / COR: Branca • Parda • Preta • Indígena • Amarela • Sem informação

8. TABAGISMO: Sim Não Sem informação
Carga: _____ Tipo: Cigarro Cachimbo Cigarro de palha
 Outro: _____
Há quanto tempo: _____

9. TABAGISMO PASSIVO: Sim Não Sem informação
 Cônjuge Filho Pai/Mãe Outro: _____
Carga: _____ Tipo: Cigarro Cachimbo Cigarro de palha
 Outro: _____
Há quanto tempo: _____

10. ALCOOLISMO: Sim Não Sem informação
Frequência: Diária Semanal Outro: _____
Tipo: Cerveja Vinho Destilado
Quantidade: _____

11. IRRITAÇÃO CRÔNICA
Histórico de próteses mal-adaptadas: Sim Não
Hábito de mordiscar a mucosa: Sim Não

12. EXPOSIÇÃO SOLAR (em caso de lesões de lábio)
 Sim Não não se aplica
Tempo (em horas/dia): _____ Uso de protetor labial: Sim Não

13. AGENTES BIOLÓGICOS
Lesões verrucosas prévias: Sim Não
Histórico de Candidíase: Sim Não

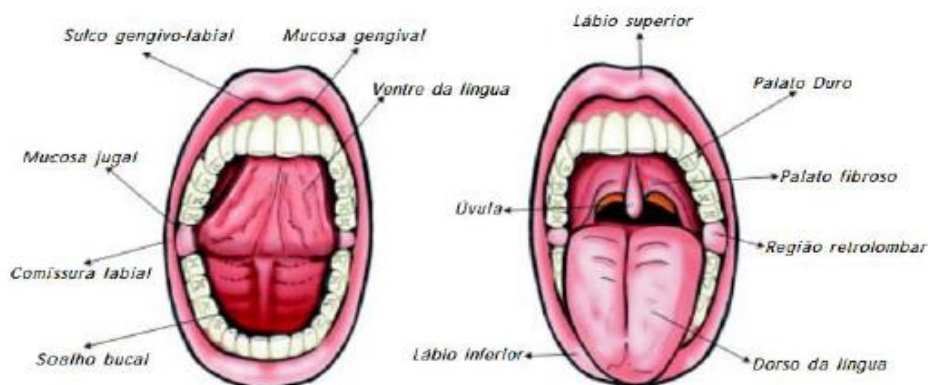
14. OUTROS FATORES
Histórico de câncer familiar: Sim _____ Não _____

15. HISTÓRICO LESÃO
Queixa principal: _____
Tempo de evolução: _____

Presença de sintomatologia: Sim Não
 Tratamentos prévios: Sim Não Qual: _____
 Lesão recidivante: Sim Não

Outras informações , incluindo achados radiológicos e laboratoriais:

16. ASPECTOS DA LESÃO: Fotodocumentação : Sim Não Paciente recusou
 Localização da lesão(assinalar)



17. ACHADOS CIRÚRGICOS

Profissional assistente: _____ -- _____ Data: ____ / ____ / ____
 Incisional Excisional

18. ACHADOS CITOLÓGICOS

Conclusão: _____

19. ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

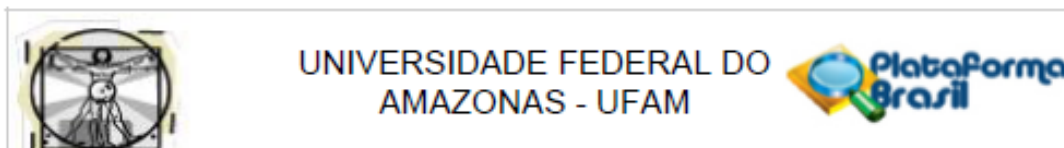
Diagnóstico: _____

20. PESQUISA DE HPV

Método: _____ Data: ____ / ____ / ____
 Resultado: _____

ANEXOS

ANEXO A - PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS DA UFAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CONTRIBUIÇÃO DA CITOLOGIA ESFOLIATIVA NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

Pesquisador: Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53208316.6.0000.5020

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina - UFAM

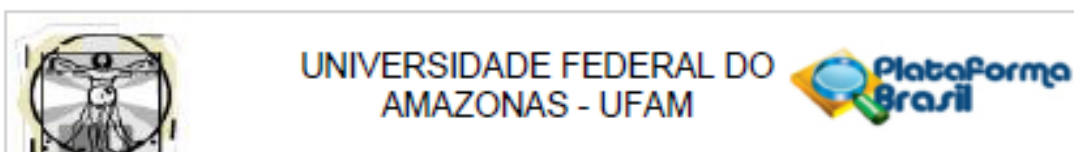
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.424.475

Apresentação do Projeto:

O câncer de boca é considerado em todo o mundo como um grave problema de saúde pública, sendo mais incidente em países em desenvolvimento. Sua evolução pode ser insidiosa, sendo na maioria das vezes diagnosticado apenas em estádios avançados, onde cirurgias mutiladoras são realizadas, associadas ou não a tratamento adjuvante. Como em outras neoplasias, a precocidade do diagnóstico é atividade prioritária para a realização de tratamentos menos agressivos e na melhoria da sobrevida. Uma atividade que pode contribuir para o diagnóstico precoce de lesões com ou sem repercussão clínica mais evidente é a citologia esfoliativa, técnica ainda não implementada para diagnóstico de lesões orais no Estado do Amazonas. Avaliar, através da citologia esfoliativa em meio líquido, lesões de cavidade oral e orofaringe, com suspeita clínica de malignidade e que serão submetidas a procedimentos cirúrgicos. Serão selecionados pacientes com indicação de biópsia incisional ou excisional de lesões com suspeita de malignidade, atendidos no Centro de Especialidade Odontológica Norte e na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas. Antes da realização da biópsia, será realizada a fotodocumentação da lesão e a coleta de material citológico de áreas suspeitas de malignidade. Estes resultados serão comparados aos obtidos com os da respectiva avaliação histopatológica. Com a comparação e validação dos resultados da citologia esfoliativa de lesões de cavidade oral e



Continuação do Parecer: 1.424.475

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: Assinada pela pesquisadora responsável e pelo diretor da FM - UFAM.

Termos de Anuência: da FCECOM, da Gerencia da gestão de educação em saúde da SEMSA e da CEO Norte e Dra. Elizabete Azevedo, do Laboratório Lapac, de Manaus/AM - laboratório de apoio.

Orçamento: R\$ 56.754,32 Financiamento Próprio

Cronograma: início 01/2016; coleta de dados 003/2016 a 03/2017; término 08/2017.

TCLE: apresentado e adequado.

Instrumento para coleta de dados: apresentado

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo de pesquisa apresentado pela profa. Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto - FM - UFAM. Trata-se de pesquisa envolvendo seres humanos, na área da saúde, pertencente ao grupo III - fora das áreas temáticas especiais. O protocolo está completo e atende a Resolução 466/12 do CNS. Diante do exposto somos pela aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|-------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_590260.pdf | 15/01/2016 16:40:58 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | CEP_UFAM_CavOralOrof_15_01_16.docx | 15/01/2016 16:39:34 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Outros | CartaAceiteTreinamCitopatologiaOralUF F.pdf | 15/01/2016 16:37:20 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / | TCLE_CavOralOrofaringe15jan2016.docx | 15/01/2016 16:32:45 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |

Endereço: Rua Teresina, 4950
 Bairro: Adrianópolis CEP: 69.057-070
 UF: AM Município: MANAUS
 Telefone: (92)3305-5130 Fax: (92)3305-5130 E-mail: cep@ufam.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 1.424.475

| | | | | |
|---|---|------------------------|--|--------|
| Justificativa de Ausência | TCLE_CavOralOrofaringe15jan2016.docx | 15/01/2016 16:32:45 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Orçamento | Orcamento_CavOralOrofaringe15jan2016.docx | 15/01/2016 16:29:22 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | AnuenciaLiaOnoFCECON.PDF | 15/01/2016 16:27:33 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | AnuenciaDrAndreBarreirosCEO.PDF | 15/01/2016 16:26:52 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Decl_MatBiolReposit_15jan16.pdf | 15/01/2016 16:25:59 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | AnuenciaServOdontologiaFCECON.PDF | 15/01/2016 16:17:29 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | AnuenciaServCabPescFCECON.PDF | 15/01/2016 16:16:49 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | AnuenciaUsoEquipamentoLAPAC.PDF | 15/01/2016 16:14:23 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | AnuenciaGESAU_SEMSA.PDF | 15/01/2016 16:13:39 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | AnunciaInstitucional_CEP_FCECON.pdf | 15/01/2016 16:12:58 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | AnuenciaInstitucionalDPML_UFAM.pdf | 15/01/2016 16:12:11 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Cronograma | Cronograma_CavOralOrof_15_01_16.docx | 15/01/2016 16:11:00 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhadeRostoAssinada14jan2016.PDF | 15/01/2016 16:00:57 | Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Teresina, 4950

Bairro: Adrianópolis

CEP: 69.057-070

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-5130

Fax: (92)3305-5130

E-mail: cep@ufam.edu.br

ANEXO B - CARTA DE ANUÊNCIA FCECON



GOVERNO DO ESTADO DO
AMAZONAS

AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA CARTA DE ANUÊNCIA


Declaramos para os devidos fins que autorizamos a realização do estudo "CONTRIBUIÇÃO DA CITOLOGIA ESFOLIATIVA NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE" sob responsabilidade do pesquisador LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO e Naiza Menezes Medeiros Abrahim.

O estudo tem como objetivo geral "Avaliar lesões de cavidade oral e orofaringe que serão submetidas a procedimentos cirúrgicos, através da citologia esfoliativa em meio líquido" Os objetivos específicos são: 1. Comparar os resultados de exames citopatológicos de lesões de cavidade oral e orofaringe suspeitas de malignidade com o respectivo resultado histopatológico; 2. Caracterizar os principais fatores de risco locais para o desenvolvimento de neoplasias de boca; 3. Pesquisar a presença do papiloma vírus humano (HPV) em lesões de cavidade oral e orofaringe por meio de técnicas complementares (captura híbrida, imunohistoquímica e/ou moleculares); 4. Implementar a técnica de citopatologia da cavidade oral e orofaringe como atividade de fluxo contínuo no diagnóstico destas lesões, como parte do treinamento de patologistas bucais da Residência Profissional de Patologia Bucal da Universidade Federal do Amazonas. 5.- Elaborar atlas digital de lesões de cavidade oral e orofaringe avaliadas neste projeto, contendo imagens da lesão e dos principais achados cito e histológicos.

O referido protocolo de pesquisa foi apreciado pelo Comitê Científico da Fundação CECON e obteve aprovação.

Lembramos que só poderá ter suas atividades iniciadas após a aprovação de um Comitê de ética em Pesquisa em Seres Humanos e a apresentação do parecer de aprovação do mesmo junto a Diretoria de Ensino e Pesquisa da Fundação CECON.

Manaus, 27 de Novembro de 2015.


KÁTIA LUZ TORRES SILVA
Diretora de Ensino e Pesquisa
Fundação CECON



ANEXO C - CARTA ANUÊNCIA SEMSA



Av. Mário Ypiranga, 1695 – Adrianópolis –
 Manaus – AM
 CEP 69057-002 | Tel.: 3236-8987
 gesau@pmm.am.gov.br
 semsa.manaus.am.gov.br

Anuência nº 01/2016 – GESAU/SEMSA

Manaus, 07 de janeiro de 2016.

ANUÊNCIA PARA SUBMISSÃO AO CEP

Declaramos para fim de submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa – CEP, estar de acordo com a condução no âmbito da Secretaria Municipal de Saúde - SEMSA da pesquisa descrita a seguir:

TÍTULO: CONTRIBUIÇÃO DA CITOLOGIA ESFOLIATIVA NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO

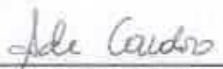
PROFESSOR ORIENTADOR: LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO

INSTITUIÇÃO DE ENSINO: UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

É de conhecimento que os objetivos e a metodologia desenvolvida por esta pesquisa, não interferirão no fluxo normal da Instituição e que a pesquisa não gerará nenhum ônus para a Secretaria.

Salientamos que esta autorização é voluntária podendo a qualquer momento ser solicitado esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa que está sendo desenvolvido ou até mesmo ser revogada:

Dessa forma, enfatizamos que o projeto terá seu início somente APÓS A APROVAÇÃO por um CEP, mediante a apresentação do parecer ético consubstanciado a SEMSA assegurando que os resultados obtidos da presente pesquisa serão tratados conforme prevê a Resolução CNS 466/2012 e suas complementares.



ADEMARINA TEIXEIRA CARDOSO
 Gerência de Gestão da Educação na Saúde
 Departamento de Gestão do Trabalho e Educação



LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO
 Pesquisador(a) Responsável

| | | |
|----------------|-------|----------|
| _____ | _____ | _____ |
| 405.035.932.49 | CPF | 08/01/16 |
| | | DATA |