



Câncer de Boca

Manual de Detecção de Lesões Suspeitas

Texto original da 1ª edição - 1992

Antonio Manoel R. da Silva (Pro-Onco/INCA/MS-RJ) Luiz Stein Neves (Pro-Onco/INCA/MS-RJ)
 Magda Cortes R. Rezende (INCA/MS-RJ) Maria Inez Pordeus Gadelha (Pro-Onco/INCA/MS-RJ)

Colaboradores da 1ª edição - 1992

Abel Silveira Cardoso (UFRJ-RJ) Antonio Tommasi (UFPR-PR)
 Benedito Alves de Castro e Silva (UFBA-BA) Benedito Elias Waquin (DPS/SNAS/MS-DF)
 Benedito Valdecir de Oliveira (Hospital *Erasto Gaertner*-PR) Décio dos Santos Pinto (Hospital A.C. *Camargo*-SP)
 Emilson de Queiroz Freitas (INCA/MS-RJ) Frederico Salles (FPS/H.DAL-SARAH-DF)
 Gyl Henrique Albrecht Ramos (Hospital *Erasto Gaertner*-PR) Jacob Kligerman (INCA/MS-RJ)
 Jaime Leão Guitman (INCA/MS-RJ) José Ferreira Menezes (UFMS-MS)
 Luiz Paulo Kowalski (Hospital A.C. *Camargo*-SP) Maria Paula Curado (Hospital *Araújo Jorge*-GO)
 Sandra Torres (UFRJ-RJ)

Colaboradores/Revisores da 2ª edição - 1996

Alexandre José Peixoto Donato (Pro-Onco/INCA/MS-RJ) Andréia Ribeiro Abib (Pro-Onco/INCA/MS-RJ)
 Antonio Tommasi (UFPR-PR) Décio dos Santos Pinto (Hospital A.C. *Camargo*-SP)
 Eduardo Luís Franco (McGill University/Divisão de
 Epidemiologia-Canadá) Emília Rebello Lopes (Pro-Onco/INCA/MS-RJ)
 Emilson de Queiroz Freitas (INCA/MS-RJ) José Roberto de Menezes Pontes (Pro-Onco/INCA/MS-RJ)
 Maria Inez Pordeus Gadelha (Pro-Onco/INCA/MS-RJ) Maria Rita Pereira (Pro-Onco/INCA/MS-RJ)
 Tânia Maria Cavalcanti (Pro-Onco/INCA/MS-RJ) Walter Correa Souza (Pro-Onco/INCA/MS-RJ)

Sumário

Apresentação da 1ª edição	4
Apresentação da 2ª edição	5
Introdução	7
Regiões Topográficas da Boca	11
Carcinogênese e História Natural	12
Fatores de Risco	14
Lesões Precursoras	21
Lesões Malignas	25
Métodos Diagnósticos	28
Bases do Tratamento	32
Procedimentos de Controle do Câncer de Boca	33
Conclusão	36
Anexo I - Auto-exame da Boca	37
Anexo II - Figuras	39
Bibliografia	45

F
616.99437
B823C
2.ed
1996
MEMOTEC

Apresentação da 1ª edição

A edição do presente manual foi motivada pela necessidade de se reverter um quadro extremamente grave, em relação ao câncer de boca, verificado nos hospitais e serviços de tratamento do câncer no Brasil. Um número crescente de pacientes chega a esses serviços com a doença já em fase avançada, momento em que a cura já não é mais possível e os tratamentos empregados passam a ter um caráter meramente paliativo.

Julgamos inadmissível que mesmo nos grandes centros, que concentram grande parte dos recursos médicos oferecidos à população, uma doença que pode ser prevenida e cujo diagnóstico, para ser realizado, não necessita de aparelhos caros nem de intervenções complicadas, ainda apresente um quadro tão dramático de morbi-mortalidade.

Pretendemos com esta publicação, que integra um conjunto de materiais produzidos pelo Ministério da Saúde, através do Instituto Nacional de Câncer (Coordenadoria de Programas de Controle do Câncer - Pro-Onco) e da Divisão Nacional de Programas de Saúde (Coordenação de Saúde Bucal), alcançar o profissional de saúde, médico e odontólogo, que, atuando nos níveis primário e secundário de atendimento, se constitui na peça fundamental do trabalho de controle do câncer de boca.

Esperamos que seu conteúdo, ao possibilitar um melhor atendimento aos doentes, leve ao incremento da suspeita e do diagnóstico precoce, única condição capaz de permitir a redução da morbidade e mortalidade por câncer de boca.

Marcos F. Moraes

Diretor do Instituto Nacional de Câncer



Apresentação da 2ª edição

O Manual de Lesões Suspeitas do Câncer de Boca é uma das estratégias do Projeto de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer de Boca, desenvolvido pela Divisão de Educação do Pro-Onco/INCA, que visa à diminuição da morbi-mortalidade por câncer de boca na população brasileira.

O grande sucesso da 1ª edição foi evidenciado pela quantidade de pedidos que nos chegam e pelo número crescente de programas bem estruturados de controle do câncer de boca que vêm sendo desenvolvidos no Brasil.

Foi com este estímulo que resolvemos revisar e reeditar o Manual para que possamos, alcançando o maior número possível de profissionais comprometidos com a saúde pública brasileira, atingir os objetivos do Projeto.

Nesta revisão, dados foram atualizados, conceitos revistos, temas ampliados e novas editoração e programação visual realizadas. Tudo para que o Manual se consolide como uma fonte de consulta ágil, fácil e consistente para os diversos profissionais que possam dele se utilizar.

O Instituto Nacional de Câncer reafirma o seu agradecimento a todos os que contribuíram para a elaboração desta obra e saúda os novos colaboradores e revisores que vieram somar-se aos que se integram às ações de controle do câncer de boca no Brasil.

Marcos F. Moraes
Diretor do Instituto Nacional de Câncer

Introdução

A urbanização, a industrialização e a maior expectativa de vida da população são fatores que contribuem para o aumento das doenças crônico-degenerativas, entre elas o câncer. Os neoplasmas ocupam um lugar de destaque entre as causas de morte no Brasil, tendo sido responsáveis por 12,11% dos óbitos ocorridos em 1989, o que corresponde à segunda causa de morte por doença no País (Tabela 1).

*Tabela 1 -
Distribuição
proporcional das
principais causas
de óbito - Brasil -
1989*

Causa	Nº de óbitos	Mortalidade proporcional
Doenças do ap. circulatório	228.790	34,36%
Causas externas	102.252	15,35%
Neoplasmas	80.614	12,11%
Doenças infecto-parasitárias	45.023	6,76%
Afecções perinatais	41.193	6,19%

Fonte: Estatísticas de Mortalidade - Ministério da Saúde — 1994

As principais fontes brasileiras de dados para o estudo da epidemiologia do câncer são: o Sistema Nacional de Mortalidade, do Ministério da Saúde; os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP); e os Registros Hospitalares de Câncer (RHC).

Contamos hoje com cinco RCBP em funcionamento no País, que representam uma preciosa fonte de dados sobre a incidência, ou seja, os casos novos de câncer ocorridos num determinado período, numa área geográfica bem delimitada. Os RCBP existentes em Porto Alegre, Campinas, Goiânia, Belém e Fortaleza nos permitem comparar a magnitude da doença nas diferentes regiões brasileiras e contrapor-la à incidência observada em outros países.

Nesse contexto, o câncer de boca assume importância porque, apesar de ser um tumor de fácil diagnóstico, com lesões precursoras bem definidas, ainda ocupa lugar de destaque nos diferentes RCBP, entre os homens brasileiros.

A análise das taxas de incidência do câncer de boca é mais bem realizada quando se avalia todas as suas partes anatômicas em conjunto, já que elas sofrem influência dos mesmos fatores de risco, e também por que uma lesão numa localização da boca pode estender-se para outras partes da mesma.

Quando agrupamos todas as localizações do câncer de boca (lábio, língua, glândulas salivares maiores e menores, gengiva, assoalho da boca, mucosa da bochecha, vestíbulo da

boca, palato e úvula, que correspondem no Código Internacional de Doenças para Oncologia — CID-O — aos números de 140 a 145), para o sexo masculino, esta neoplasia figura entre os seis tumores mais incidentes em todos os RCBP brasileiros; o quarto lugar nos RCBP de Belém e Goiânia e o sexto lugar nos RCBP de Campinas e Porto Alegre. No sexo feminino, o câncer de boca não figura entre os tumores mais incidentes. Em alguns registros, as taxas de incidência do sexo masculino chegam a ser dez vezes maiores que para o sexo feminino. (Tabela 2)

RCBP/Ano	Coefficiente masculino	Coefficiente feminino
BELÉM/89	11,47	3,29
P. ALEGRE/91	11,44	1,82
GOIÂNIA/91	10,66	2,80
CAMPINAS/92	9,70	2,97
FORTALEZA/85	7,37	4,11

Tabela 2 - Incidência de câncer de boca** em Registros de Câncer de Base Populacional do Brasil*

* Coeficientes por 100 mil, padronizados por idade pela população mundial de 1960

** Inclui todas as localizações

Fonte: Registros de Câncer de Base Populacional - INCA/Pro-Onco - 1995

Embora o câncer de boca deva ser avaliado em sua totalidade, uma análise da importância relativa de cada localização anatômica pode ser vista na Tabela 3. Observa-se que o tumor de língua (CID 141), sozinho, dentro do conjunto, é responsável por aproximadamente 40% dos casos de câncer de boca cadastrados em todos os RCBP do Brasil.

CID	BELÉM		PORTO ALEGRE		FORTALEZA		CAMPINAS		TOTAL
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	
140	0	1	3	3	2	2	5	4	21
141	13	5	31	4	13	12	14	3	95
142	3	2	6	4	3	6	1	1	26
143-45	15	8	17	2	12	15	11	3	83
TOTAL	31	16	57	13	30	36	31	11	225

Tabela 3 - Distribuição de casos de câncer de boca, segundo os códigos da CID-O e registros de base populacional brasileiros

Fonte: Câncer no Brasil — Dados dos Registros de Câncer de Base Populacional, vol.II — INCA/Pro-Onco — 1995

Outra fonte de dados importante para o estudo das neoplasias são os Registros Hospitalares de Câncer. Por meio da análise de seus relatórios podemos obter informações sobre vários aspectos da doença.

As instituições brasileiras que possuem registro em funcionamento são os do Hospital do Câncer/INCA-RJ, Hospital de Oncologia/INCA-RJ, Hospital Luiza

Gomes de Lemos/INCA-RJ, Hospital Araújo Jorge-GO, Hospital Aristides Maltez-BA, Hospital Erasto Gaertner-PR, Instituto Ofir Loiola-PA e Fundação Pio XII-SP.

Pela análise dos dados publicados, podemos ver que o câncer de boca está entre os dez tumores mais freqüentes em todos os RHC, em ambos os sexos (Tabela 4). No sexo masculino, no Hospital Aristidez Maltez, ele é o tumor mais freqüente, correspondendo a 16,5% dos diagnósticos registrados naquele hospital, em 1990; na Fundação Pio XII, corresponde a 12,8% dos registros relativos a anos entre 1989 e 1993, tendo sido o segundo tumor mais registrado. Nos demais RHC, o câncer de boca foi o terceiro tumor mais freqüente no mesmo período de tempo.

Tabela 4 -
Freqüência
relativa do câncer
de boca (CID-O
140-145) em
registros
hospitalares de
câncer brasileiros
selecionados

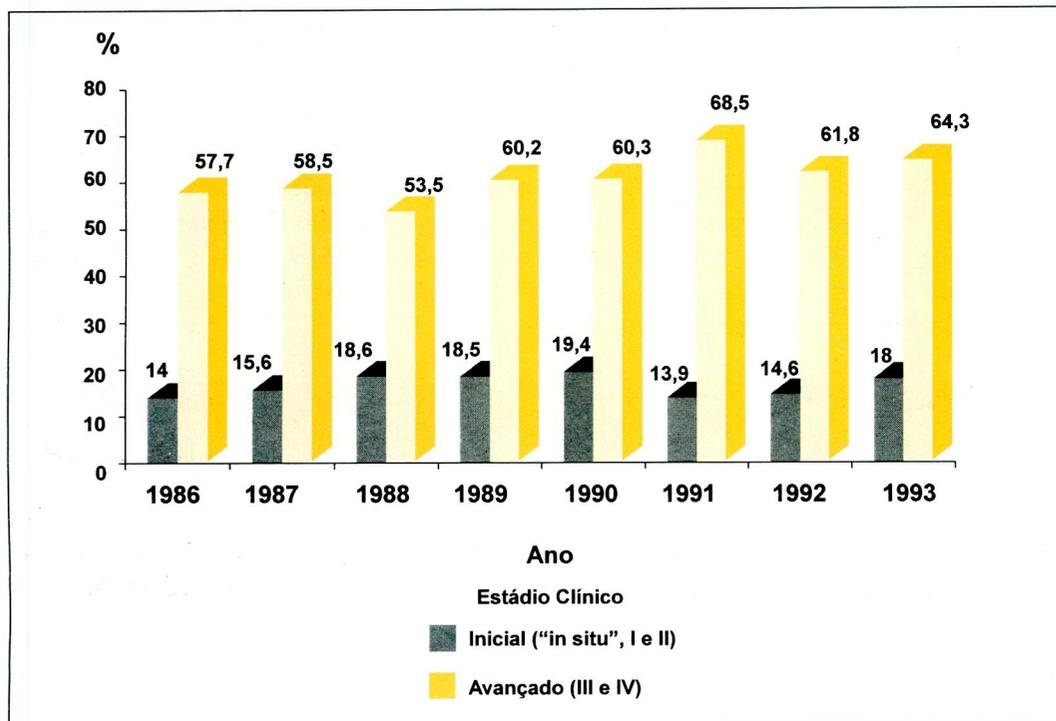
RHC/ano	Masculino (%)	Feminino (%)
H. do Câncer/INCA/RJ-1992	12,2	6,0
H. Araújo Jorge/AGCC/GO-1990	7,0	2,3
H. Aristides Maltez/LBCC/BA-1990	16,5	2,9
Instituto Ofir Loiola/PA-1991	8,4	2,4
H. Erasto Gaertner/LPCC/PR-91/94	11,6	2,0
Fundação Pio XII/SP-1989/1993	12,8	3,0

Fonte: Relatórios dos Registros Hospitalares de Câncer - INCA/Pro-Onco - 1995.

No sexo feminino, o câncer de boca é o quarto tumor mais registrado no Hospital do Câncer/RJ e na Fundação Pio XII/SP, sendo o quinto tumor mais freqüente no Hospital Aristides Maltez/BA, o sétimo no Instituto Ofir Loiola/PA, o oitavo no Hospital Araújo Jorge/GO e o nono no Hospital Erasto Gaertner/PR.

Um fato que nos chama atenção é o número crescente de pacientes que chegam aos serviços com a doença já em fase avançada. Uma avaliação preliminar dos dados do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital do Câncer/INCA mostra que aproximadamente 60% dos pacientes chegam ao hospital com o câncer de boca já nos estádios III e IV, cujo tratamento não será curativo. O que nos preocupa é que este quadro não se altera em quase uma década (Quadro 1). De acordo com a TNM - Classificação dos Tumores Malignos, lesões de até 4 cm de diâmetro enquadram-se como estágio II, o que já representa uma lesão bem evidente, donde se pode deduzir que os dados do Quadro 1 demonstram a falta de acesso aos serviços de saúde por parte dos pacientes ou o despreparo dos profissionais da saúde em detectar o câncer de boca em seus estádios iniciais.

Para 1996, o Instituto Nacional de Câncer estima que sejam diagnosticados, no Brasil, 2.945 casos novos de câncer de boca, sendo 1.875 no sexo masculino e 1.070 no sexo feminino. Espera-se também que este tumor seja responsável por 660 mortes, 510 no sexo masculino e 150 no sexo feminino. Embora se trate de uma projeção, estes números nos ajudam a vislumbrar o perfil de morbi-mortalidade que se desenha na população brasileira, e a necessidade de preparar os serviços para diagnosticar e atender os



*Quadro 1 -
Proporção dos
pacientes com
câncer de boca,
segundo o estágio
clínico e o ano do
registro no Hospital
do Câncer do INCA*

pacientes que necessitam de atendimento especializado.

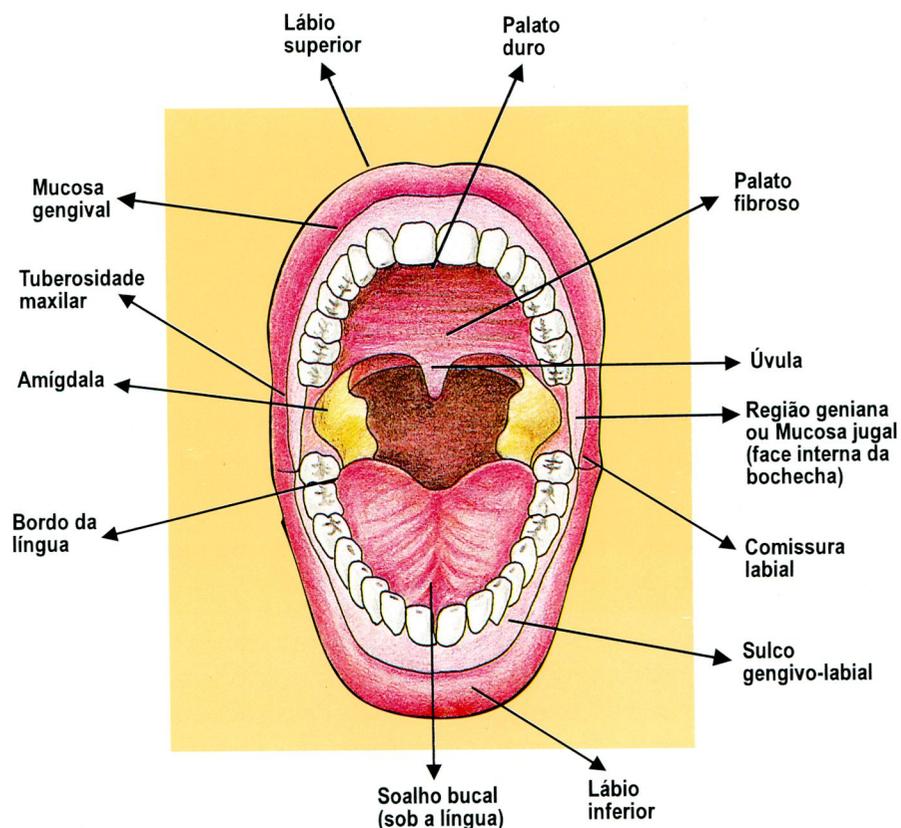
Fonte: Relatórios anuais do Registro do Hospital do Câncer do INCA - 1986/1993.

Regiões Topográficas da Boca

O câncer de boca é uma denominação que inclui várias localizações primárias de tumor, incluídas nos códigos I40 a I45 da CID-O. Como já ressaltado anteriormente, essa multiplicidade de localizações corresponde a características comuns, como a relação com os mesmos fatores de risco, a probabilidade de ocorrência de tumores múltiplos, sincrônicos ou assincrônicos, e a expansão tumoral entre as partes contíguas da boca.

Além desses aspectos, conhecer as regiões anatômicas é necessário para que se proceda adequadamente ao seu exame e à busca de alterações que, por vezes, é de localização preferencial. O desenho esquemático a seguir ilustra as regiões e acidentes anatômicos da boca.

Desenho esquemático das regiões e acidentes anatômicos da boca



Carcinogênese e História Natural

Vários estudos apóiam o conceito de que o desenvolvimento de vários tipos de câncer, nos seres humanos, está associado à exposição a fatores cancerígenos, principalmente os ambientais.

Os agentes físicos, químicos e biológicos lesam o ácido desoxirribonucléico (ADN) nuclear, produzindo mutações, fraturas cromossômicas e outras alterações do material genético.

O mecanismo do desenvolvimento do câncer é descrito em três fases:

Iniciação

- Envolve a exposição a um carcinógeno e a sua interação com o ADN da célula, que lhe provoca uma alteração permanente. Essa célula alterada permanece latente, podendo ser eliminada do organismo pelos mecanismos homeostáticos ou vir a desenvolver outras alterações, na dependência de novos estímulos.

Promoção

- Após a lesão inicial, as células iniciadoras, se submetidas à exposição aos chamados agentes promotores, viriam a apresentar os efeitos carcinogênicos. Como estes agentes não são mutagênicos, seus efeitos podem ser reversíveis numa fase inicial e somente uma exposição prolongada poderia induzir efetivamente o processo de carcinogênese.

Progressão

- Processo pelo qual são ultrapassados os mecanismos que regulam a replicação celular, assim como sua organização espacial, estabelecendo-se o fenótipo maligno.

Existem substâncias, como o tabaco, que, em doses e por tempo de exposição determinados, funcionam como agentes carcinogênicos completos, ou seja, atuam nas três fases do processo descrito acima.

Em anos mais recentes, duas descobertas vieram acrescentar considerável contribuição para o entedimento mais completo deste processo. A primeira delas refere-se aos oncogenes. Eles são encontrados em todas as células do corpo sendo designados de proto-oncogenes. Realizam funções de homeostasia celular (fosforilação, forma celular, expressão de receptores de membrana, etc.) e controlam a relação entre a célula e o tecido adjacente. Na forma mutada, os oncogenes acabam superexpressos e produzindo várias características de células neoplásicas. A outra corresponde aos genes de supressão tumoral, como por

exemplo os genes "Rb" e "p 53". Acredita-se que estes genes inibem a proliferação celular, servindo como importante fator etiológico (agindo precocemente, na fase de indução tumoral, como o gene Rb no Retinoblastoma) ou prognóstico (como por exemplo, o "p 53", com ação mais tardia). Descobriu-se que a mutação do "p 53" é a alteração genética mais comum das neoplasias humanas, tendo uma correlação muito significativa com tumores avançados.

Em termos gerais, a evolução da célula normal para a tumoral é caracterizada por alterações na composição dos cromossomas, que podem resultar na ativação dos oncogenes ou na inativação de gene de supressão tumoral.

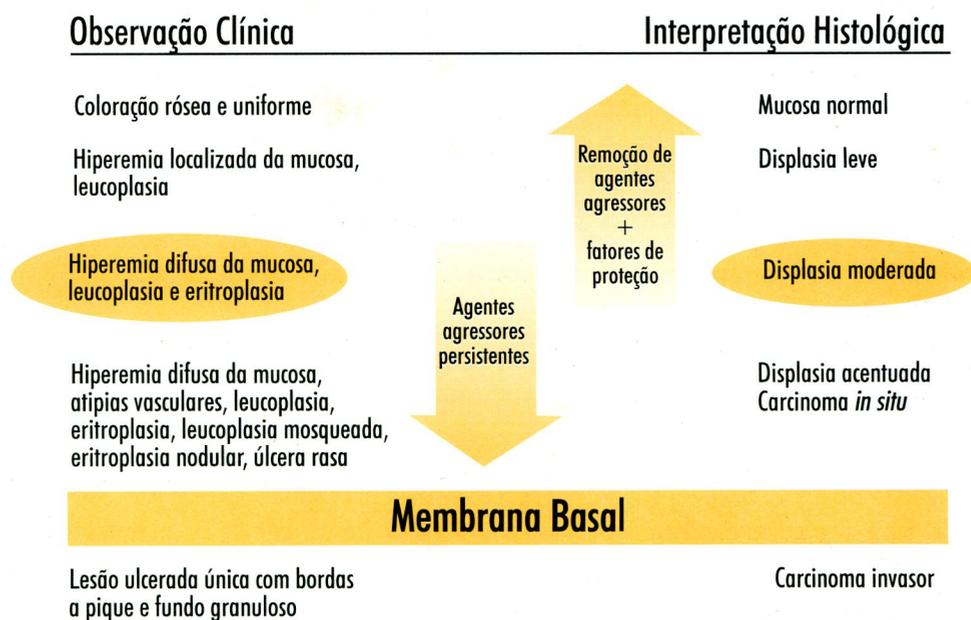
As alterações celulares que resultam da exposição da mucosa bucal aos agentes cancerígenos inicialmente se manifestam por lesões inflamatórias inespecíficas.

Se esta agressão é intensa e prolongada, levará ao desenvolvimento das displasias. Estas podem evoluir desde um grau leve até um grau intenso e, finalmente, para o carcinoma *in situ*.

A displasia leve corresponde às alterações celulares que se restringem à camada basal e normalmente não se associa a figuras de mitose. Na moderada, temos modificações que atingem o terço médio do epitélio, enquanto que na acentuada as alterações podem alcançar o terço superior e as figuras de mitose, além de freqüentes, são atípicas.

No carcinoma epidermóide *in situ* as modificações celulares correspondem a uma exacerbação das características da displasia acentuada, acrescido de alterações na diferenciação, crescimento e proliferação celulares. A partir da ruptura da membrana basal, temos então o carcinoma micro e macro invasor, que infiltra respectivamente em menor ou maior grau o tecido conjuntivo vascularizado (Quadro 2).

Quadro 2 -
Correlação entre as alterações clínicas e histológicas decorrentes da carcinogênese na mucosa bucal



Fatores de Risco

Quando certas pessoas possuem maiores possibilidades de adquirir uma doença diz-se que constituem um grupo de risco. Estas pessoas têm em comum certas características denominadas fatores de risco. Vale dizer, elas apresentam condições favoráveis ao desenvolvimento da doença, mas não obrigatoriamente a desenvolverão; apenas têm maiores probabilidades de desenvolvê-la quando comparadas com a população em geral, que não apresenta estes fatores.

Como em outras neoplasias malignas, o câncer de boca tem o seu desenvolvimento estimulado pela interação de fatores ambientais e fatores do hospedeiro, próprios do indivíduo. Ambos são variados e os seus papéis na gênese do câncer de boca não estão completamente esclarecidos, apesar da influência de fatores do hospedeiro, como herança genética, sexo e idade, e de fatores externos, entre eles a agressão por agentes físicos, biológicos e químicos, já estar suficientemente documentada. A conjugação dos fatores do hospedeiro com os fatores externos, associados ao tempo de exposição a estes, é condição básica também na gênese dos tumores malignos que acometem a boca.

A seguir, analisam-se os fatores externos mais associados à gênese do câncer de boca.

Tabagismo

O fumo é um dos mais potentes agentes cancerígenos conhecidos que o ser humano introduz voluntariamente no organismo.

No tabaco e na fumaça que dele se desprende, podem ser identificadas cerca de 4.700 substâncias tóxicas. Dentre estas, 60 apresentam ação carcinogênica conhecida, destacando-se os hidrocarbonetos policíclicos e as nitrosaminas específicas do tabaco, como a N-nitrososnicotina, encontrados no alcatrão.

Outras substâncias carcinogênicas como o níquel e cádmio, elementos radioativos como o carbono 14 e polônio 210, e até resíduos de agrotóxicos utilizados na lavoura do tabaco, como o DDT, também podem ser detectados no tabaco e na sua fumaça.

Além da ação das substâncias cancerígenas, a exposição contínua ao calor desprendido pela combustão do fumo potencializa as agressões sobre a mucosa da cavidade bucal — a temperatura na ponta do cigarro aceso varia de 835 a 884 graus centígrados.

As úlceras bucais, mesmo que transitórias, permitem o contato mais direto das substâncias cancerígenas do tabaco, favorecendo agressões mais profundas e extensas sobre toda a mucosa. Este fato sugere existir um risco ainda maior de câncer de boca entre tabagistas que usam próteses mal ajustadas ou que apresentem outras condições que os levam a ter úlceras na mucosa bucal.

O uso do tabaco, quer fumado, mascado ou aspirado (rapê), constitui um dos principais fatores de risco do câncer da cavidade bucal, o que é confirmado por estudos epidemiológicos em todo o mundo. Dependendo do tipo e da quantidade do tabaco usado, os tabagistas apresentam uma probabilidade 4 a 15 vezes maior de desenvolver câncer de boca do que os não tabagistas.

A taxa de mortalidade do câncer da cavidade bucal é similar para qualquer forma de tabaco usada, quer cigarros, charutos ou cachimbos. Existe uma forte relação entre a quantidade de tabaco usada por dia e a duração do período de exposição (relação dose-resposta), diminuindo o risco com a cessação do tabagismo.

O uso de tabaco sem fumaça, que inclui o rapê e tabaco para mascar, já está bem estabelecido como causa do câncer bucal, bem como de outras doenças também graves. Esta forma de consumo de tabaco permite que resíduos deixados entre a bochecha e a língua tenham um contato mais prolongado, favorecendo a ação das substâncias cancerígenas do tabaco sobre a mucosa bucal. Pesquisas conduzidas nos EUA mostram que os consumidores de tabaco sem fumaça apresentam um risco quatro vezes maior de desenvolver o câncer da cavidade bucal, podendo ser ele 50 vezes maior quando o consumo é de longa duração.

Um estudo realizado por Franco e colaboradores em três regiões metropolitanas do Brasil, em 1989, mostrou que o risco relativo de desenvolvimento do câncer de boca, entre os fumantes de cigarros industrializados, cachimbo e cigarros feitos à mão, foi, respectivamente, 6,3, 13,9 e 7,0 maior, em comparação com o risco de não tabagistas. Considerando-se apenas o uso de cigarros industrializados, observou-se um risco de câncer de língua 15 vezes maior para os fumantes ditos pesados (consumo maior que 100 maços/anos cumulativos) e 7 vezes maior para os fumantes ditos leves (1 a 25 maços/anos cumulativos) em comparação com não-fumantes (Tabela 5).

Tabela 5 -
Consumo
cumulativo* de
tabaco e risco
relativo de câncer
de boca no Brasil

Maços/anos cumulativos	Localização Primária do Câncer		
	língua (141)	outras regiões (143, 144 e 145)	boca (141, 143, 144 e 145)
< 1	1,0	1,0	1,0
1 - 25	15,2	4,4	7,1
26 - 50	24,7	4,7	9,5
51 - 100	27,4	7,3	12,5
> 100	28,0	9,4	14,8

* Refere-se ao tabaco consumido ao longo da vida do indivíduo

Adaptado de Franco E.L., et col, 1989

Constatou-se que, após 10 anos da cessação do tabagismo, os níveis de risco decrescem para níveis semelhantes ao risco observado entre os que nunca fumaram (Tabela 6).

Consumo de tabaco	Localização Primária do Tumor		
	língua (141)	outras regiões (143, 144 e 145)	boca (141, 143, 144 e 145)
Nunca fumaram	1,0	1,0	1,0
Fumaram cigarros industrializados:			
• fumantes	23,3	5,5	9,3
• ex-fumantes 1-10 anos	6,3	1,8	2,9
• ex-fumantes > 10 anos	1,2	0,4	0,6
Fumaram cigarros feitos à mão:			
• fumantes	32,2	10,0	14,4
• ex-fumantes 1-10 anos	17,5	2,2	4,9
• ex-fumantes > 10 anos	4,1	1,8	2,3

Tabela 6 - Efeitos da suspensão do tabagismo sobre o risco de câncer de boca, no Brasil, estratificado pela localização anatômica e ajustado de acordo com tipos de cigarro

Adaptado de Franco, E.L., et al.

Alcoolismo

O alcoolismo é também um fator causal do câncer de boca, sobretudo dos tumores do assoalho bucal e da língua. Os mecanismos pelos quais o álcool pode agir no desenvolvimento deste câncer não estão ainda definitivamente esclarecidos. Porém as seguintes possibilidades são aventadas:

1. aumento da permeabilidade das células da mucosa aos agentes carcinogênicos contidos no tabaco, devido ao efeito solubilizante do álcool;
2. presença de substâncias carcinogênicas nas bebidas alcoólicas, entre elas a nitrosamina e os hidrocarbonetos;
3. agressão celular produzida pelos metabólitos do etanol, os chamados aldeídos;
4. deficiências nutricionais secundárias ao consumo crônico do próprio álcool; e
5. diminuição dos mecanismos locais de defesa.

No estudo brasileiro de Franco et col, foi demonstrada a importância do consumo cumulativo de álcool etílico, principalmente na forma de cachaça, como fator externo de risco, tendo-se ainda comprovado que o vinho é mais maléfico do que a cachaça no que se refere ao câncer de língua.

Para os consumidores crônicos, que associam todos os tipos de bebidas alcoólicas nas faixas mais elevadas de consumo, o risco relativo de câncer de boca atingiu índices 8,5 a 9,2 vezes maiores do que no grupo não consumidor. Quando o tabagismo e o alcoolismo se associam, o risco relativo de câncer bucal é potencializado drasticamente, sendo 141,6 vezes maior quando o consumo concomitante destas duas substâncias é alto e prolongado.

A relação dose-resposta do consumo associado do tabaco e álcool é evidente, confirmando a potencialização do risco, sendo maior o peso do tabagismo.

Dieta

Conhecimentos atuais vêm ressaltando o papel importante da dieta na etiologia do câncer. Estudos revelaram que deficiências nutricionais (como por exemplo dos antioxidantes) e dietas inadequadas funcionam como fontes de radicais livres (RL) que seriam responsáveis por alterações no ADN, tornando-o mais vulnerável ao desenvolvimento do câncer. Uma dieta rica em gorduras, álcool e ferro ou pobre em proteínas, vitaminas (A, E, C, B2) e alguns minerais, tais como cálcio e selênio, é considerada um importante fator de risco. O hábito de consumir bebidas ou comidas quentes, na maioria das vezes, não é considerado fator isolado tão importante, apesar da agressão térmica que causa às células da mucosa. No caso do consumo excessivo e prolongado de chimarrão, vários estudos têm comprovado um aumento do risco relativo de câncer bucal. Também não está bem estabelecida uma relação de causa e efeito entre o uso de condimentos e neoplasia.

De todo o oxigênio de que dispomos, 5% é transformado em RL. Numerosos estudos demonstram que a exposição a oxidantes, seja diretamente, seja por meio de processos celulares, pode levar à mutação, transformação ou ativação de oncogenes específicos. A ação dos RL no ADN pode ser direta ou através da promoção da ligação com agentes carcinogênicos. Além disto, os geradores de RL são também considerados fatores de progressão do tumor.

Já foi verificado que pacientes com câncer apresentam uma diminuição sérica de vitamina C e sabe-se que a sua administração em doses preconizadas aumenta as defesas imunológicas. Quando células são pré-tratadas com vitamina E e então expostas a raios X ou raios ultravioleta, ou a carcinogênicos químicos, diminui-se acentuadamente a suscetibilidade das células a esses agentes. O selênio é também um poderoso antioxidante e atua só ou em sinergismo com a vitamina E. Por estes motivos, o consumo habitual de frutas e vegetais frescos tem sido considerado um fator protetor contra o câncer de boca. O baixo risco de desenvolvimento de câncer de boca verificado entre os indivíduos que consomem altos índices de frutas cítricas e vegetais ricos em beta-caroteno é outro ponto que enfatiza a importância dos fatores nutricionais. O beta-caroteno é o precursor da vitamina A e é encontrado principalmente na cenoura, mamão, abóbora, batata doce, couve e espinafre.

Agentes biológicos

Nos últimos anos, o vírus do papiloma humano (HPV, sigla em Inglês) tem sido correlacionado com lesões de boca semelhantes àquelas localizadas no trato genital, sendo também implicado na etiologia do carcinoma bucal. Vários estudos tentam comprovar a associação deste vírus com o câncer de boca, o que deve ser esclarecido em breve. Outros vírus, como o herpes tipo 6, o citomegalovírus, o vírus tipo "C" da hepatite, o de Epstein Barr e o HTLV (vírus da leucemia e do linfoma "T" do ser humano) têm sido suspeitados como promotores ou indutores do câncer bucal.

As estomatites crônicas causadas pela *Candida albicans* em áreas irritadas por próteses mal ajustadas representam, segundo alguns autores, condições predisponentes ao câncer de boca.

Existem ainda associações do *Helicobacter pylori* e linfoma M.A.L.T. (desenvolvido em tecido linfóide encontrado em mucosa), na boca e no estômago.

O mecanismo de ação dos agentes biológicos parece relacionar-se com o dano ao ADN nuclear, desbloqueando a ação supressora tumoral do "p53".

Radiações

A radiação solar não é ionizante, pois não possui capacidade suficiente para deslocar elétrons e provocar ionizações ao longo da sua passagem pelo tecido vivo. Apesar disso, ela é capaz de, a longo prazo, produzir lesões de significativa importância biológica. Daí, a exposição crônica à luz solar representar um considerável fator de risco de uma das neoplasias malignas mais freqüentes da boca — o câncer do lábio inferior. A exposição repetida e excessiva aos raios solares (raios ultravioleta), por períodos superiores a 15 ou 30 anos, provoca alterações dos lábios capazes de evoluir para o carcinoma. Pessoas de cor clara, com pouca pigmentação melânica, são as que apresentam o maior risco de desenvolver carcinomas do lábio inferior.

Os danos induzidos pelos raios ultravioleta se devem à sua intensa absorção pelos ácidos nucléicos e pelas proteínas. A maior parte dos danos é causada por alterações que impedem a transcrição da informação genética para o ácido ribonucléico (ARN) mensageiro e bloqueiam o mecanismo de duplicação do ADN. De forma bastante simplificada, as reações fotoquímicas que alteram o ADN podem ocorrer na estrutura primária (nos nucleotídeos) ou nas estruturas secundárias e terciárias, pela adição de certos grupamentos químicos às cadeias de ADN, ou pelo rompimento de hélices ou pontes de hidrogênio. Estas alterações comumente provocam a geração de produtos que podem bloquear, ainda que parcialmente, as enzimas de reparação dos ácidos nucléicos.

A primeira alteração somática resultante desses processos induzidos pela luz solar e facilmente observável é a transformação da histidina em histamina, que causa o eritema de pele. Todos os indivíduos de pele clara que se expõem demasiadamente ao sol, principalmente no horário das 10 às 14 horas, devem se proteger. O uso de chapéus e filtros solares reduz os efeitos nocivos desses raios sobre a pele. A porção vermelha do lábio inferior é a zona da boca que mais sofre a ação da luz solar.

Irritação mecânica crônica

A ação constante e prolongada sobre a mucosa bucal de próteses dentárias mal ajustadas, de câmaras de sucção (artifício utilizado para obter-se uma maior fixação de dentaduras) e de dentes quebrados ou restos dentários constituem, ao longo de anos, causas de lesões

hiperplásicas. Essa ação contínua pode ser um cofator do desenvolvimento do câncer de boca, por favorecer a ação de outros carcinógenos, particularmente os tabaco e o álcool.

A hiperplasia fibrosa inflamatória ou traumática (Fig. 1) é uma lesão benigna causada sobretudo por próteses mal ajustadas. É mais encontrada no sulco gengivo-labial e bucal e pode ulcerar, tornando-se muito dolorosa e desconfortável para o paciente. Lesões pequenas podem regredir, quando a prótese é ajustada; lesões maiores, porém, requerem, além do ajustamento da prótese, a ressecção cirúrgica e exame histopatológico, embora raramente estas lesões evoluam para uma forma tumoral. ✕

É importante ressaltar que todo paciente portador de prótese móvel deve submeter-se a controle odontológico anual.

Fatores ocupacionais

A exposição a certos agentes químicos e a alta incidência do câncer de boca em pessoas que trabalham na agricultura e em indústrias de tecidos, metais e madeira têm levado alguns autores a incluírem os fatores ocupacionais entre aqueles envolvidos na etiologia do câncer de boca.

As radiações solares, ventos e geadas ressecam os lábios, causando-lhes alterações hiperkeratóticas que podem evoluir para neoplasias malignas. Por isso, os pescadores, marinheiros e agricultores de pele clara são freqüentemente afetados pelo câncer de lábio.

Outros fatores

É difícil estabelecer-se uma relação de causa-efeito entre a má conservação dos dentes e o câncer de boca. Indivíduos que apresentam essas duas condições são freqüentemente tabagistas e etilistas. Assim, a má higiene bucal e suas conseqüências são identificadas como determinantes adicionais de risco.

A cirrose hepática alcoólica vem sendo associada a lesões malignas de língua e do assoalho bucal; freqüentemente os cirróticos apresentam essa mucosa com aparência lisa, brilhante e eritematosa. Curiosamente, os indivíduos portadores da síndrome de Plummer-Vinson, que se caracteriza por anemia ferropriva e disfagia, apresentam a mucosa bucal com a mesma aparência. Nestes indivíduos, observa-se uma alta incidência de carcinoma de língua, faringe e esôfago.

Conclusão

O conhecimento sobre os fatores de risco de câncer de boca orienta que este deve ser procurado em toda população, principalmente nos indivíduos que apresentem exposição a um ou mais fatores. Resumidamente, esses indivíduos enquadram-se no seguinte:

- idade superior a 40 anos
- sexo masculino
- tabagistas crônicos
- etilistas crônicos
- má higiene bucal
- desnutridos e imunodeprimidos
- portadores de próteses mal ajustadas ou que sofram de outra irritação crônica da mucosa bucal
- consumo excessivo e prolongado de chimarrão

Lesões Precursoras

Suspeitar-se do câncer de boca em estágio avançado é extremamente fácil. O grande desafio, no entanto, é considerar a possibilidade de uma lesão ser maligna, a despeito da sua aparência inofensiva, especialmente porque inexistem sintomas específicos de câncer, em suas fases iniciais. Assim, ao examinar qualquer indivíduo, principalmente os que se incluem nos grupos considerados de risco de câncer de boca, deve-se estar atento a todas as alterações da mucosa, buscando detectar aquelas que tenham maior potencial de malignização, as quais serão discutidas a seguir.

Lesões brancas

São aquelas cuja coloração acinzentada ou esbranquiçada contrasta com a coloração róseo-avermelhada da mucosa normal. As principais são:

Leucoplasias

São placas ou manchas esbranquiçadas que se apresentam na mucosa da boca, são irremovíveis por raspagem, não decorrem de alguma doença de causa conhecida e são, geralmente, indolores. Na maioria das vezes, elas são descobertas por ocasião do exame de rotina da cavidade bucal ou pela própria pessoa ao sentir uma rugosidade ao roçar da língua. As leucoplasias podem ser múltiplas ou únicas e estar localizadas ou dispersas na mucosa bucal; elas podem ser idiopáticas ou a sua etiologia relaciona-se a causas locais e sistêmicas.

O seu aspecto clínico varia de homogêneo a mosqueado. Na leucoplasia homogênea (Fig. 2), as lesões são homogeneamente esbranquiçadas, de limites definidos e superfície lisa ou levemente irregular. Ela representa o tipo mais comum de leucoplasia. Quando detectada, deve-se afastar, sempre que possível, os fatores que possam tê-la provocado (irritantes crônicos da mucosa).

Na leucoplasia mosqueada (Fig. 3), as lesões são de coloração variada, podendo apresentar-se leve ou intensamente mosqueadas (intercaladas com pontilhado ou áreas vermelhas). Podem ainda mostrar erosões em sua superfície e têm maior potencial de malignização do que o da forma homogênea.

As leucoplasias ocorrem com maior frequência em homens com mais de 50 anos de idade e se localizam preferencialmente nas bordas e face ventral da língua, no assoalho da boca e na mucosa jugal. O prognóstico das leucoplasias depende do seu aspecto clínico, da sua localização e da idade do paciente, já que sua malignização é mais freqüente nas idades mais avançadas. Do ponto de vista de localização, tem-se observado que o risco de malignização é maior no assoalho bucal e no ventre lingual.

O tabaco é inegavelmente um fator preponderante no desenvolvimento da leucoplasia, sendo a sua ação potencializada quando associado ao uso do álcool. A sífilis e as hipovitaminoses são os fatores gerais mais relacionados com a leucoplasia.

Estudos atualmente em andamento têm demonstrado que o emprego sistêmico ou local dos antioxidantes no tratamento da leucoplasia são promissores. O beta-caroteno só ou em combinação com outros antioxidantes, como as vitaminas C e E, poderá reverter a leucoplasia, sem toxicidade, em períodos curtos de aplicação.

Líquen plano

É uma doença cutânea que afeta a boca com muita freqüência. Na pele as lesões consistem de pápulas avermelhadas ou brancas que podem apresentar uma depressão central. As lesões bucais são freqüentemente múltiplas, bilaterais, estriadas e mostram-se como placas esbranquiçadas, ocasionalmente erodadas.

Como característica, tem-se um aspecto "rendilhado" de linhas brancas, denominado estrias de Wickham. As lesões podem ser dolorosas ou não e têm baixo potencial de cancerização. Na maioria das vezes, podem ser diagnosticadas clinicamente; no entanto, em caso de dúvida, deve-se recorrer à biópsia, sobretudo nas formas erosivas. Como não há tratamento curativo, o portador do líquen plano deve ser acompanhado por toda a sua vida.

Ceratose actínica

Na boca, as lesões da ceratose actínica (Fig. 4) apresentam-se geralmente como placas esbranquiçadas que envolvem o vermelhão do lábio inferior principalmente de indivíduos de pele clara. Freqüentemente estas lesões sofrem processos inflamatórios agudos secundários e têm elevado potencial de degeneração maligna.

O diagnóstico diferencial das lesões brancas da boca deve ser feito com as seguintes doenças:

- **Candidíase pseudo-membranosa**

Mais conhecida como monilíase ou sapinho, a candidíase pseudo-membranosa é caracterizada pela presença de áreas brancas espessadas que, quando removidas, permitem a exposição da mucosa subjacente, hiperemiada. É causada pela proliferação intra-bucal de *Candida albicans*. Embora este fungo seja encontrado na maioria das bocas aparentemente saudáveis, seu desenvolvimento patogênico só ocorre a partir de uma condição facilitadora, tal como doenças crônicas debilitantes, desidratação, antibioticoterapia prolongada, corticoterapia e aids/sida ou fatores locais, como o uso de prótese, má higiene da boca e xerostomia.

- **Candidíase crônica hiperplásica**

As lesões desta forma de candidíase são mais difíceis de ser diferenciadas das leucoplasias, visto que elas se acompanham de uma resposta hiperplásica da mucosa, que produz ceratinização excessiva. As placas não podem ser removidas pela

raspagem da mucosa e o diagnóstico diferencial só pode ser feito por meio de biópsia. Esta lesão é um achado comum em indivíduos com exame imunológico positivo para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, sigla em Inglês).

- Estomatite nicotínica

Apresenta-se como pápulas esbranquiçadas com pontos avermelhados no centro, que ocasionalmente confluem em placas cortadas por sulcos ou fissuras. Estas lesões mais freqüentemente estão localizadas no palato mole e duro. Elas representam uma resposta individual mais intensa ao tabagismo e devem ser diferenciadas das leucoplasias.

Lesões vermelhas

São aquelas que apresentam coloração mais avermelhada que a da mucosa normal da boca. As principais lesões vermelhas, consideradas de risco de câncer, são as eritroplasias.

Eritroplasia

É o termo clínico usado para designar as placas de cor vermelho-escuro, circunscritas, brilhantes, geralmente homogêneas (Fig. 5), que não fazem parte do quadro clínico de alguma doença já diagnosticada no indivíduo. As eritroplasias são geralmente assintomáticas. Quando intercaladas com algumas áreas leucoplásticas, são chamadas nodulares (Fig. 6), que ocorrem com maior freqüência em indivíduos do sexo masculino com mais de 50 anos de idade. As placas eritroplásticas surgem em qualquer local da boca, mas são encontradas principalmente no assoalho, no palato e nas bordas da língua. As eritroplasias são muito mais raras que as leucoplasias, porém apresentam alto potencial de cancerização. Em 90% dos casos, a eritroplasia é diagnosticada como displasia grave ou carcinoma. Seu diagnóstico diferencial pode ser feito com a candidíase eritematosa, o líquen plano erosivo e o lúpus eritematoso.

O uso de um colposcópico permite observar importantes características da lesão, como o aumento do calibre dos vasos sanguíneos e bruscas interrupções nos seus trajetos em torno dela.

- Líquen plano erosivo

Embora o líquen plano seja mais freqüentemente um diagnóstico diferencial da leucoplasia, a sua forma erosiva geralmente apresenta-se como uma lesão avermelhada, que pode ser bilateralmente encontrada em qualquer região da mucosa bucal. As lesões cutâneas, muito freqüentemente presentes, compõem o quadro clínico e facilitam o diagnóstico.

- Lúpus eritematoso

Tanto na forma sistêmica como na forma discóide crônica, o lúpus eritematoso se manifesta também na cavidade bucal, encontrando-se lesões eritematosas na língua, palato e mucosa jugal, preferencialmente. As lesões podem ulcerar, sangrar ou

associar-se a áreas esbranquiçadas. O principal diagnóstico diferencial do lúpus eritematoso se faz com o líquen plano, quando as lesões são exclusivamente bucais. É discutível o potencial neoplásico do lúpus eritematoso.

■ **Candidíase eritematosa**

Constituem-seem placas vermelhas sem pontos brancos, freqüentemente localizados no palato de portadores de prótese total superior, podendo ser encontradas também no dorso da língua e outros pontos da mucosa bucal.

Lesões Malignas

Carcinomas

Dos cânceres que ocorrem na boca, 90% a 95% referem-se ao carcinoma epidermóide, também chamado de espinocelular ou de células escamosas. Ele geralmente se caracteriza pelo rompimento do epitélio, com formação de uma úlcera de consistência e base endurecida, e raramente apresenta consistência mole, que mais comumente ocorre nas lesões herpéticas e traumáticas, assim como as aftas. O carcinoma exhibe normalmente um fundo granuloso e grosseiro, com bordas elevadas circundando a lesão. Do ponto de vista clínico, pode-se classificar as lesões da boca em ulceradas, nodulares e vegetantes. As ulceradas são divididas em: *superficial*, quando se situa paralelamente ao plano do epitélio (Fig. 7); *infiltrante*, quando invade os tecidos subjacentes (Fig. 8); e *infiltrante destrutiva*, quando, além da infiltração, ocorre perda de tecido e a lesão se aprofunda, constituindo-se numa lesão endofítica (Fig. 9). As lesões nodulares caracterizam-se por serem recobertas de mucosa normal e geralmente representam lesões benignas ou malignas de glândulas salivares menores. Já as lesões vegetantes se exteriorizam e por isso, são denominadas exofíticas (Fig. 10).

A palpação cuidadosa das áreas em torno da úlcera é importante para detectar endurecimento que, por sua vez, pode significar invasão de estruturas adjacentes, ou seja, a propagação do tumor. Os carcinomas da boca se disseminam através da drenagem linfática para os linfonodos do pescoço, daí a importância, quando do exame físico, de se inspecionar e palpar detidamente essa região.

No entanto, outras doenças podem se manifestar como lesões ulceradas e causar confusão diagnóstica com o câncer de boca. É o caso das doenças que estimulam no organismo reação do tipo granulomatosa, como a leishmaniose, a tuberculose e, principalmente, a paracoccidiomicose e o cancro sífilítico.

O diagnóstico precoce do câncer de boca é bastante dificultado por dois motivos: além de serem assintomáticas e portanto desvalorizadas, as lesões iniciais são raramente identificadas pela maioria dos profissionais que examinam a boca (Figs. 7, 11 e 12).

Já para as lesões avançadas, é obrigatório o diagnóstico diferencial com várias doenças, tais como:

- Paracoccidiomicose (Blastomicose Sul-americana)

Manifesta-se como lesão ulcerada rasa, de bordos planos, apresentando um fundo granuloso, entremeado por pontos distintos hemorrágicos e podendo atingir em fase avançada, muitas partes da mucosa bucal (Fig. 13).

A paracoccidiomicose apresenta, concomitantemente às lesões bucais, lesões pulmonares que são caracterizadas radiologicamente por um infiltrado retículo-micronodular que respeita os ápices.

■ Cancro sifilítico

O cancro sifilítico ou luético (Fig. 14) ocorre na boca como manifestação primária da sífilis e pode ser confundido com o câncer. Seu aspecto é nodular, com depressão ou ulceração central, granuloso e de bordas elevadas, e ocorre com maior frequência no lábio e na língua, mas pode ser encontrado em qualquer região da mucosa bucal. Pode permanecer de duas a seis semanas, após as quais regride espontaneamente, ou seja, mesmo que não tenha sido tratado. Provoca quase sempre linfonomegalia residual.

Tumores de glândulas salivares

Esses tumores podem ser encontrados em qualquer localização da boca, porém, ocorrem mais frequentemente no palato mole (Fig. 15) e na parte interna do lábio, onde se situam em grande número as glândulas salivares menores.

Clinicamente, eles se apresentam como tumores nodulares, de evolução lenta e assintomática, delimitados, e que se ulceram somente quando atingem grande volume. Os tipos histológicos malignos mais frequentes são os carcinomas adenocísticos (também chamados de cilindromas), os carcinomas muco-epidermóides, os tumores de células acinares e o adenocarcinoma. Entre os tumores benignos, o adenoma pleomórfico ou tumor misto de glândula salivar é o mais freqüente e apresenta raramente um correspondente maligno. O diagnóstico diferencial dos tumores de glândula salivar só pode ser feito por meio da biópsia. Diferentemente dos outros tumores da boca, a maior incidência dos tumores de glândula salivar se verifica no sexo feminino.

Sarcomas

São tumores raros na boca. De origem mesenquimatosa, os sarcomas se apresentam muito vascularizados e de evolução rápida. Ao contrário dos carcinomas, ocorrem com maior frequência em crianças e nos adultos jovens. São tumores de extrema gravidade, que se metastatizam por via hematogênica, alcançando principalmente os pulmões (Fig. 16).

Melanoma

A presença na mucosa bucal de uma mancha isolada, acastanhada, azul-acinzentada ou negra, localizada nos rebordos alveolares, palato ou gengivas, independentemente do tempo de evolução, deve ser sempre investigada, pois pode tratar-se de melanoma (Fig. 17).

Apesar de ser uma neoplasia muito rara na boca, o melanoma é considerado de grande importância pela sua alta malignidade e mortalidade. Nos indivíduos negros e mulatos, a presença de áreas pigmentadas na boca é natural. Os principais aspectos que diferenciam estas áreas dos melanomas é que geralmente, nestes indivíduos, as manchas melânicas apresentam-se difusas pela mucosa bucal, além da textura do epitélio guardar suas características próprias.

O melanoma pode ser confundido com a mácula melanocítica, tatuagem e principalmente com o nevo.

Nevo

Os nevos consistem de lesões planas ou elevadas, pigmentadas (de cor marrom, cinza, azul ou preto) ou não, e que apresentam potencial de malignização. Eles devem ser distinguidos de outras lesões pigmentadas benignas, principalmente se eles vêm sofrendo traumatismos provocados pelo uso de próteses, má higiene bucal, mastigação inadequada ou maceração por cúspides dentárias. Raramente são encontrados na boca e, quando o são, os locais de preferência são a orofaringe, o palato e a mucosa jugal.

Métodos Diagnósticos

Exame clínico

O exame clínico da boca não requer instrumentos especiais e deve ser realizado em todos os indivíduos, sobretudo nos considerados de risco para o câncer da boca, com a finalidade de se descobrir lesões precursoras do câncer ou lesões malignas em suas fases iniciais.

Para examinar a boca é necessário que se disponha de iluminação natural ou fonte de luz direta, espelho bucal, abaixadores de língua convencionais ou espátulas de madeira, luvas ou dedeiras de borracha, e compressas de gaze ou lenços de papel.

Deve-se obedecer a uma seqüência pré-estabelecida, pois a metodização do exame evita falhas na sua execução. Assim, propõe-se a seguinte seqüência de exame, adaptada da técnica semiológica recomendada pela *American Cancer Society*.

Inspeção geral

Antes de se iniciar o exame, deve-se verificar o uso de próteses removíveis e retirá-las, a fim de possibilitar o acesso a toda a mucosa, e solicitar à pessoa que lave muito bem a boca.

A pessoa a ser examinada deve estar sentada na frente do examinador, mantendo-se ambos num mesmo plano. Antes de iniciar o exame da boca, o examinador deve inspecionar a face e o pescoço, à procura de sinais, manchas, assimetrias e de feridas que sangram ou não cicatrizam.

Inspeção da boca

De modo geral, a inspeção das estruturas da cavidade bucal tem por objetivo observar o volume ou o contorno das mesmas, assim como a cor e a textura da mucosa de revestimento, em busca de anormalidades como as já descritas.

A inspeção pode começar pelos lábios, os quais devem ser examinados inicialmente com a boca fechada e depois, aberta, a fim de visualizar-se a coloração e a linha de contato dos mesmos (Figs 18 e 19).

Com o auxílio do espelho bucal, afastadores, espátulas ou dedos enluvados e com o indivíduo mantendo a boca parcialmente aberta, expor a mucosa da face interna dos lábios e da face vestibular do rebordo gengival (Fig. 20) e examinar as estruturas superiores e inferiores.

Usando os mesmos instrumentos ou a ponta dos dedos indicadores, prosseguir examinando a mucosa jugal de cada lado, indo das comissuras labiais até as áreas retromolares e do sulco gengivo-jugal inferior ao superior, bilateralmente (Fig. 21).

Ainda com o indivíduo mantendo a boca parcialmente aberta, solicitar que o mesmo ponha a língua para fora, mova-a para cima e para baixo e que toque o palato com a ponta da mesma (Fig. 22). Essas manobras permitirão examinar o dorso e o ventre linguais, além de permitir a observação de redução ou assimetria dos movimentos. A seguir, segura-se a ponta da língua com uma compressa de gaze ou lenço de papel (Fig. 23), afasta-se a bochecha com um espelho ou espátula e movimenta-se a língua para a direita e esquerda, a fim de expor e examinar suas bordas esquerda e direita, respectivamente.

Suspendendo-se agora a língua com o auxílio de espelho, espátula ou afastador, examina-se o assoalho da boca até a altura do último molar e a face lingual do rebordo gengival, de ambos os lados.

Solicitar ao indivíduo, então, que retorne a língua à posição de repouso e que recline a cabeça para trás, abrindo a boca totalmente, a fim de visualizar-se o palato duro e a face palatina do rebordo gengival, de ambos os lados.

Aproveitar a oportunidade para examinar o palato mole, as lojas e os pilares amigdalianos, com a pessoa mantendo a língua em repouso dentro da boca e o auxílio de uma espátula ou espelho para rebaixar seu dorso (Fig. 24). Solicitar que o indivíduo pronuncie a vogal **A** bem longamente, para melhor exposição daquelas estruturas.

Palpação das estruturas bucais

Após a inspeção dos lábios e da cavidade bucal, deve-se proceder à sua palpação, a fim de que se definam melhor as características de consistência, sensibilidade, limites, mobilidade e textura da superfície das áreas.

Usando dedeira no dedo indicador ou luva, palpar os lábios (Fig. 25), em suas faces externa e interna, assim como a mucosa jugal de ambos os lados.

Depois, uma mão traciona a língua pela ponta, envolvida em gaze ou lenço de papel, e o dedo indicador da outra a palpa em toda a sua extensão, especialmente a sua base.

Numa manobra bidigital, com os dedos indicadores (um dentro e o outro fora da boca), buscar anormalidade nos tecidos moles do assoalho bucal, nas glândulas salivares submandibulares, e no contorno da mandíbula. Com o indivíduo mantendo a boca totalmente aberta e a cabeça inclinada para trás, palpar o palato duro. Depois, com o indivíduo mantendo a boca fechada, palpar os linfonodos submandibulares e submentonianos (Fig. 26).

Palpação do pescoço

Apesar das linfonodomegalias constituírem um sinal de doença avançada, elas podem representar a primeira evidência clínica do câncer de boca, evidenciada pelo dentista, médico ou paciente. Como elas também constituem sinal de várias outras doenças, podem passar despercebidas. Assim, deve-se proceder à palpação das cadeias linfáticas da veia jugular (Fig. 27), fossa supraclavicular (Fig. 28) e espinhal, à procura de linfonodos suspeitos.

Citologia

A citologia esfoliativa consiste no exame microscópico do material que é raspado da superfície da lesão da mucosa bucal, com um instrumental variado, à opção do profissional (Fig. 29).

O material é coletado de preferência com espátula de madeira, por ser mais áspera, mais barata, mais disponível e descartável. Outros profissionais preferem, no entanto, a espátula metálica por não reter líquido ou células. Uns outros, por sua vez, preferem as espátulas de poliuretano.

A esfoliação tem boa eficácia nas displasias, lesões ulceradas e eritroplasia, não sendo indicada nas leucoplasias homogêneas. Deve-se aplicar força suficiente para descamar a camada superficial da lesão (Fig. 30). Aplica-se então o material obtido sobre uma lâmina, com um só movimento e em um único sentido, para que seja realizado um esfregão uniforme e delgado. Isto impede que se sobreponham camadas na lâmina, o que prejudicaria o exame microscópico.

O material é fixado imediatamente em álcool absoluto ou *spray* fixador. A lâmina deve ser acondicionada em embalagem adequada e encaminhada ao centro de Anatomia Patológica mais próximo.

A citologia esfoliativa representa um método de diagnóstico, mas não dispensa o exame histopatológico de material coletado por meio de biópsia, já que aproximadamente 20% dos seus resultados são falso-negativos. No entanto, quando bem conduzida, é um excelente auxiliar no diagnóstico das ulcerações bucais e controle dos pacientes com câncer de boca submetidos a cirurgias extensas e à radioterapia.

Teste do azul-de-toluidina

Este teste baseia-se na fixação do corante básico azul-de-toluidina pelos ácidos nucleicos presentes nos núcleos das células. Como o número de células tumorais por centímetro cúbico é maior que o das células normais, a área da lesão se cora bem mais do que as outras (Fig. 31). Por isto, o teste é utilizado para orientar a área a ser biopsiada. A técnica consiste na limpeza da superfície da lesão com gaze ou cotonete embebido em solução de ácido acético a 1%, seguida da aplicação de azul-de-toluidina a 1% durante 1 minuto. Instrui-se a pessoa a fazer um bochecho com água, para remover o excesso do corante, e limpa-se novamente a superfície da lesão com solução de ácido acético a 1%. O local que permanecer mais impregnado pelo corante é o que deve ser biopsiado. Caso haja dúvida, a avaliação clínica indicará a área mais adequada.

Ressalta-se que a indicação do teste do azul-de-toluidina não tem finalidade diagnóstica; ele apenas orienta a biópsia de lesões detectadas ao exame físico que são suspeitas de câncer de boca. É um método utilizado principalmente em programas de detecção de câncer em grandes grupos de risco.

Biópsia

A comprovação definitiva da presença ou ausência de alterações malignas é dada pelo exame histopatológico de material obtido por biópsia da lesão.

Com esse fim, são utilizados instrumentos cortantes bem afiados, como pinça, *punch* ou bisturi, de acordo com a preferência do operador. A biópsia em *saca-bocado* é indicada para lesões vegetantes.

Dependendo do tamanho da lesão, indica-se o tipo de biópsia: quando a lesão é grande, utiliza-se a biópsia incisional, que consiste na remoção de um pequeno fragmento da borda da lesão (Fig. 32a); quando pequena e portanto inteira e facilmente ressecável, realiza-se uma biópsia excisional, pela qual a lesão é retirada em toda sua totalidade (Fig. 32b), garantindo-se margens de segurança radial e vertical, ou seja, que na peça de biópsia a lesão esteja rodeada de tecido normal em toda a sua extensão e profundidade. O teste do azul-de-toluidina pode determinar os limites da lesão, além dos quais se deve proceder à excisão. Vê-se, assim, que a biópsia quando é excisional é ao mesmo tempo diagnóstica e terapêutica.

As condições ideais para se praticar a biópsia são:

1. a zona mais corada ao teste do azul-de-toluidina;
2. as bordas da lesão, incluindo-se uma pequena parte de tecido normal (biópsia incisional);
3. qualquer ulceração superficial das eritroplasias ou leucoplasias;
4. a porção mais verrucosa de uma leucoplasia;
5. lesões livres de excesso de queratinização, pela remoção prévia de crostas; e
6. zonas lesionais livres de áreas necróticas ou ulceradas profundas.

O espécime deve ser acondicionado em um frasco contendo formol a 10%, em volume suficiente para que o material biopsiado fique completamente submerso e deverá ser encaminhado para o centro de Anatomia Patológica, acompanhado de todas as informações clínicas sobre o caso.

Se o resultado da biópsia incisional for negativo para câncer e se a suspeita clínica deste persistir, dever-se-á repetir a biópsia, tantas vezes quanto necessário.

A coleta de material por aspiração (biópsia aspirativa) é um método que vem sendo utilizado ultimamente como meio de diagnóstico, especialmente de lesões nodulares sub-mucosas.

Bases do Tratamento

A cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia são, isolada ou associadamente, os métodos terapêuticos aplicáveis ao câncer de boca.

Em se tratando de lesões iniciais (ou seja, restritas ao local de origem, sem extensão a tecidos ou estruturas vizinhas e muito menos a linfonodos regionais), e dependendo da sua localização, pode-se optar ou pela cirurgia ou pela radioterapia, visto que ambas apresentam resultados semelhantes, expressos por um bom prognóstico (cura em 80% dos casos).

Nas demais lesões, se operáveis, a cirurgia está indicada, associada ou não à radioterapia. Quando existe linfonodomegalia metastática, indica-se o esvaziamento cervical do lado afetado, sendo o prognóstico do caso bastante reservado. A cirurgia radical do câncer de boca evoluiu sobremaneira, com a incorporação de técnicas de reconstrução imediata, permitindo largas ressecções e uma melhor recuperação do paciente. As deformidades, porém, são ainda grandes e o prognóstico dos casos, intermediário.

A quimioterapia é empregada nos casos avançados, visando à redução do tumor, a fim de possibilitar o tratamento posterior pela radioterapia ou cirurgia. O prognóstico nestes casos é extremamente grave, tendo em vista a impossibilidade de controlar-se totalmente as lesões extensas, a despeito dos tratamentos aplicados.

Procedimentos de Controle do Câncer de Boca

Os profissionais da saúde brasileiros trabalham sob diferentes condições quanto aos recursos disponíveis, sua capacitação profissional e organização do sistema de saúde.

Assim, é desejável que as ações destes profissionais se façam a partir de níveis hierarquizados de atividades que possibilitem a integração e racionalização dos serviços, tornando-os capazes de atender com mais eficiência e presteza. Esses níveis são assim definidos:

Nível de atendimento primário

Especializado em educação para a saúde, no qual se fornecem informações gerais sobre hábitos saudáveis de vida, e dá-se o atendimento multidisciplinar, visando à prevenção de doenças, com base em profissionais qualificados em prevenção e diagnóstico precoce e dispondo de equipamentos de complexidade mínima.

Atividades

- Reuniões educativas (palestras, grupos de reflexão, mostra de vídeos, etc) sobre o câncer, visando à mobilização e conscientização para o auto-cuidado, à importância da prevenção e do diagnóstico precoce do câncer de boca, à quebra dos preconceitos e à diminuição do medo da doença.
- Reuniões específicas para o ensino do auto-exame da boca e sobre fatores de risco de câncer de boca.
- Exame da cavidade bucal.
- Prestação de cuidados gerais de saúde bucal (tratamento dentário, inclusive).
- Encaminhamento ao nível secundário de casos suspeitos.

Perfil profissional

- Pessoal de nível médio ou técnico envolvido em qualquer atividade de saúde pública ou comunitária.
- Dentista, clínico geral, assistente social, enfermeiro e pedagogo.

Estabelecimentos

- Consultórios dentários e médicos de postos de saúde, escolas, igrejas, centros comunitários, sindicatos, etc.

Nível de atendimento secundário

Este nível exige profissionais mais treinados para realizar especificamente o exame da boca e avaliar e proceder ao diagnóstico de uma lesão acaso existente.

Atividades

- Orientação sobre mudanças de hábitos de vida que expõem os indivíduos a fatores de risco.
- Remoção de lesões precursoras do câncer e de fatores irritativos, tais como próteses desajustadas ou fraturadas.
- Exame da cavidade bucal e detecção de lesões suspeitas.
- Biópsia.
- Tratamento de lesões benignas simples.
- Encaminhamento dos casos de alta suspeita e de câncer confirmados para o nível terciário.
- Seguimento de casos tratados.

Perfil do profissional

- Clínico geral, enfermeiro, otorrinolaringologista e cirurgião-dentista.

Estabelecimentos

- Centros de saúde, unidades mistas, clínicas, ambulatórios, consultórios médicos e odontológicos, etc.

Nível de atendimento terciário/quaternário

Neste nível é realizado o tratamento de lesões benignas complexas e do câncer de boca. Ele necessita de profissionais treinados em diversas áreas, que compõem a chamada equipe multiprofissional.

Atividades

- Exame da cavidade bucal, diagnóstico clínico, diagnóstico patológico e estadiamento.
- Biópsia e diagnóstico complementar, inclusive de lesões metastáticas (por exemplo, linfonomegalias).
- Cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

- Seguimento de casos tratados.
- Reabilitação física e psicológica, objetivando bons resultados terapêuticos com mínimos efeitos colaterais e a reintegração do indivíduo aos seus ambientes familiar, social e ocupacional, sempre que possível, nos casos de lesões operáveis ou extensas.

Perfil profissional

- Cirurgião de cabeça e pescoço;
- Cirurgião-dentista especialista em cirurgia buco-maxilofacial, prótese buco-maxilofacial e estomatologia;
- Radioterapeuta;
- Oncologista Clínico;
- Enfermeiro;
- Cirurgião Plástico;
- Psicólogo;
- Fonoaudiólogo;
- Protético; etc.

Estabelecimentos

- Hospitais gerais com serviços de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Radioterapia, Oncologia Clínica, Cirurgia Plástica, etc. ou hospitais especializados no tratamento do câncer.

Conclusão

A literatura mundial vem há muitos anos reforçando a importância do valor do diagnóstico precoce do câncer, afirmando que são reduzidas as possibilidades de sobrevivência de casos tratados em fase de lesões avançadas. Em função da necessidade de se fazer o diagnóstico precoce, que amplia consideravelmente a curabilidade do câncer, inclusive o de boca, fica patente que aos profissionais da saúde, especialmente o cirurgião dentista, cabe examinar, reconhecer, diagnosticar e orientar o seu cliente com precisão e rapidez, já que não se pode perder a oportunidade que se apresenta, quando um indivíduo, por motivos diversos, tem acesso a um profissional de saúde.

Este fato leva à conclusão que não só o dentista representa a primeira chance que uma pessoa de risco tem de prevenção ou o diagnóstico precoce do câncer de boca. Com suas atitudes, interesse e espírito de observação, todos poderão participar ativamente do controle do câncer de boca.

Para que se possa incorporar este conceito, tanto os estudantes, professores e as instituições de ensino odontológico devem-se mobilizar para encarar a Odontologia, como uma ciência que engloba a saúde e os problemas bucais e não apenas os dentes e estruturas de suporte dos mesmos. A confiança da população será plenamente justificada e garantida, quando todos os cirurgiões-dentistas, ao lado dos médicos e demais profissionais da área da saúde, estiverem engajados na prática de proteção da vida e comprometidos realmente com o controle do câncer.

Qualquer lesão da mucosa bucal que persista por mais de 3 semanas deve ser biopsiada.

Não perca tempo! Caso não tenha condições de fazer o diagnóstico ou o tratamento, encaminhe o paciente o mais rapidamente possível a um especialista ou centro de diagnóstico e tratamento mais próximo.

Anexo I

O Auto-Exame da Boca

Uma das estratégias mais importantes para obter-se o diagnóstico do câncer de boca em fase inicial é o auto-exame da boca. Ele deve ser sistematicamente ensinado nas atividades de educação comunitária, em uma linguagem fácil e acessível à população, não técnica, como sugerimos abaixo. O auto-exame da boca é um método simples de exame, bastando para a sua realização um ambiente bem iluminado e um espelho. A finalidade deste exame é identificar anormalidades existentes na mucosa bucal, que alertem o indivíduo e o façam procurar um dentista.

Técnica

1. Lave bem a boca e remova as próteses dentárias, se for o caso.
2. De frente para o espelho, observe a pele do rosto e do pescoço. Veja se encontra algo diferente que não tenha notado antes. Toque suavemente, com a ponta dos dedos, todo o rosto.
3. Puxe com os dedos o lábio inferior para baixo, expondo a sua parte interna (mucosa). Em seguida, apalpe-o todo. Puxe o lábio superior para cima e repita a palpação.
4. Com a ponta de um dedo indicador, afaste a bochecha para examinar a parte interna da mesma. Faça isso nos dois lados.
5. Com a ponta de um dedo indicador, percorra toda a gengiva superior e inferior.
6. Introduza o dedo indicador por baixo da língua e o polegar da mesma mão por baixo do queixo e procure palpar todo o assoalho da boca.
7. Incline a cabeça para trás e abrindo a boca o máximo possível, examine atentamente o céu da boca. Em seguida diga ÁÁÁÁ... e observe o fundo da garganta. Depois, palpe com um dedo indicador todo o céu da boca.
8. Ponha a língua para fora e observe a sua parte de cima. Repita a observação, agora da sua parte de baixo, com a língua levantada até o céu da boca. Em seguida, puxando a língua para a esquerda, observe o lado direito da mesma. Repita o procedimento para o lado esquerdo, puxando a língua para a direita.
9. Estique a língua para fora, segurando-a com um pedaço de gaze ou pano, e apalpe em toda a sua extensão com os dedos indicador e polegar da outra mão.

10. Examine o pescoço. Compare os lados direito e esquerdo e veja se há diferença entre eles. Depois, apalpe o lado esquerdo do pescoço com a mão direita. Repita o procedimento para o lado direito, palpe-o-o com a mão esquerda.
11. Finalmente, introduza um dos polegares por debaixo do queixo e apalpe suavemente todo o seu contorno inferior.

O que procurar

- Mudanças na cor da pele e da mucosa da boca
- Endurecimentos
- Caroços
- Feridas
- Inchações
- Áreas dormentes ou dolorosas
- Dentes quebrados ou com mobilidade
- Sangramentos

Conheça bem a sua boca!

Faça o auto-exame mensalmente!

Em caso de encontrar qualquer alteração, procure um dentista ou um médico. Eles saberão orientá-lo.

Anexo II

Figuras



Fig.1 - Hiperplasia fibrosa inflamatória 1



Fig.4 - Ceratose actínica 1



Fig.2 - Leucoplasia homogênea 1

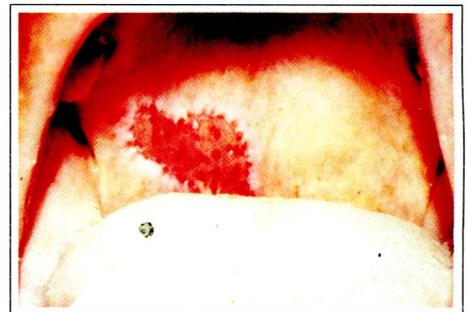


Fig.5 - Eritroplasia homogênea 7

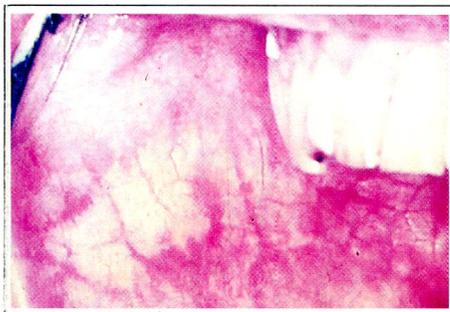


Fig.3 - Leucoplasia mosqueada 7

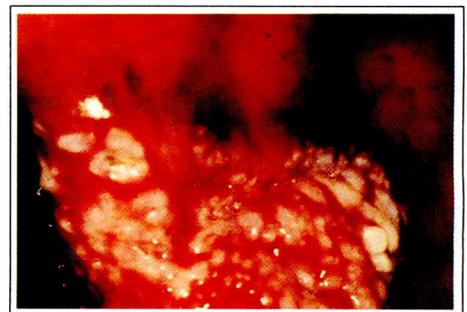


Fig.6 - Eritroplasia nodular 1

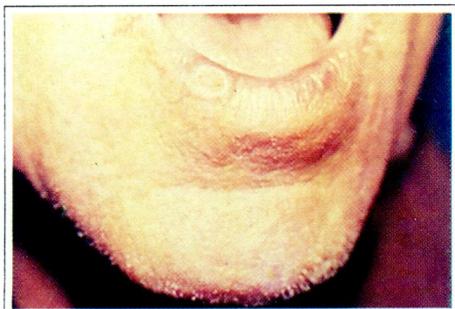


Fig.7- Lesão ulcerada superficial ⁷

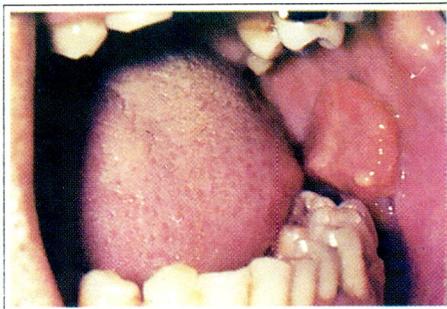


Fig.11 - Lesão em fase inicial ⁵

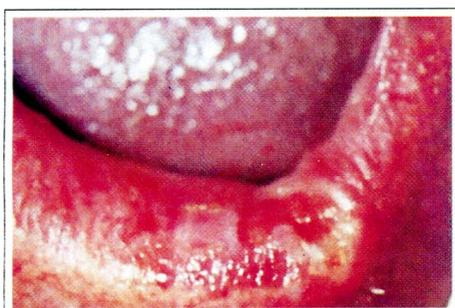


Fig.8 - Lesão ulcerada infiltrante ⁶

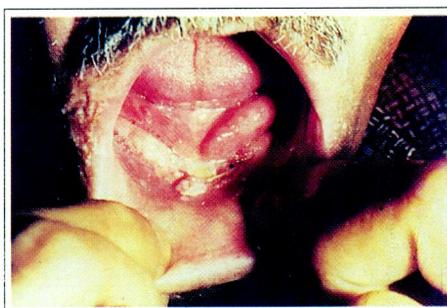


Fig.12 - Lesão em fase inicial ⁷



Fig.9 - Lesão ulcerada infiltrante e destrutiva ³



Fig.13 - Paracoccidiomicose ⁴



Fig.10 - Lesão vegetante ⁷



Fig.14 - Cancro sifítico ⁷

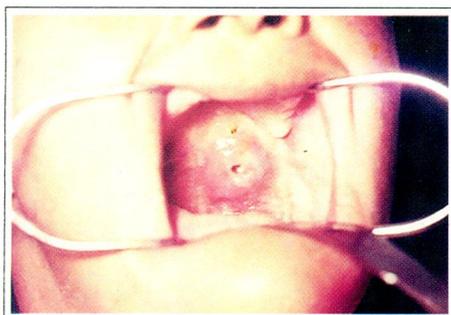


Fig.15 - Tumor de glândula salivar (pós-biópsia) 7

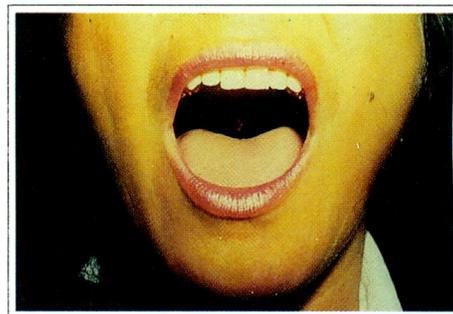


Fig.19 - Inspeção dos lábios (boca aberta)

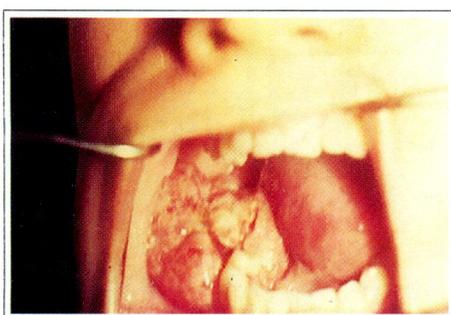


Fig.16 - Sarcoma 7



Fig.20 - Inspeção da gengiva e do vestibulo labial superior



Fig.17 - Melanoma 7



Fig.21 - Inspeção da mucosa jugal

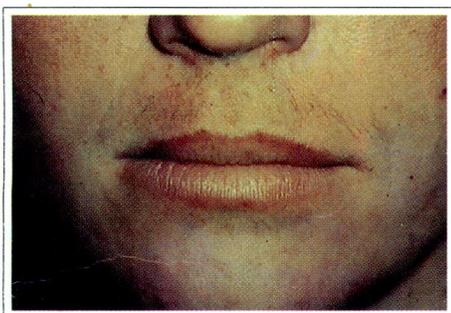


Fig.18 - Inspeção dos lábios (boca fechada)

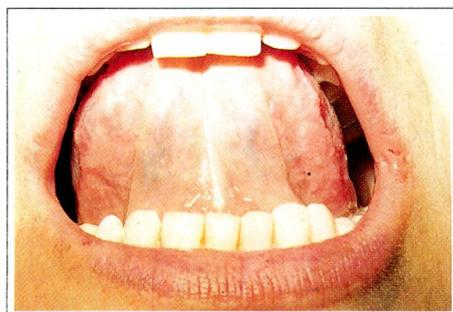


Fig.22 - Inspeção da face ventral da língua

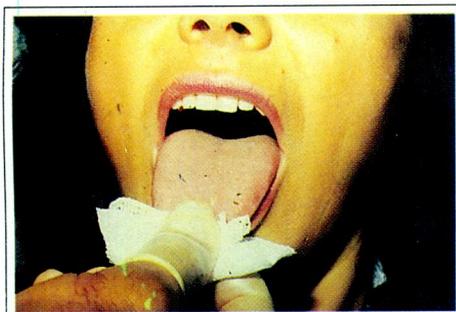


Fig.23 - Inspeção do dorso da língua



Fig.27 - Palpação da cadeia nodular jùgulo-carotídea

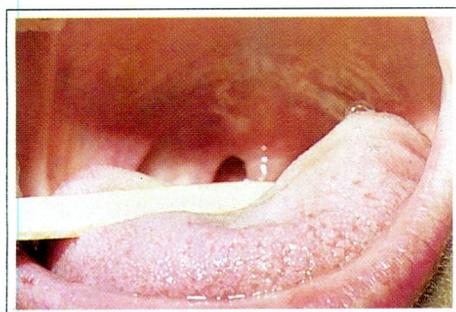


Fig.24 - Inspeção do palato duro e fibroso e da loja amigdaliana

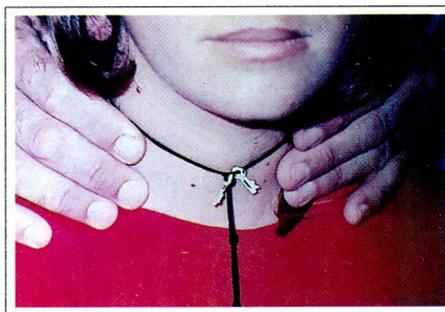


Fig.28 - Palpação da cadeia nodular supraclavicular



Fig.25 - Palpação lábio inferior



Fig.29 - Instrumental para realização de citologia esfoliativa



Fig.26 - Palpação dos linfonodos submentonianos e submandibulares

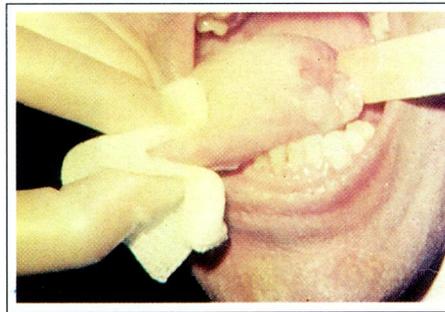


Fig.30 - Coleta de material para citologia esfoliativa

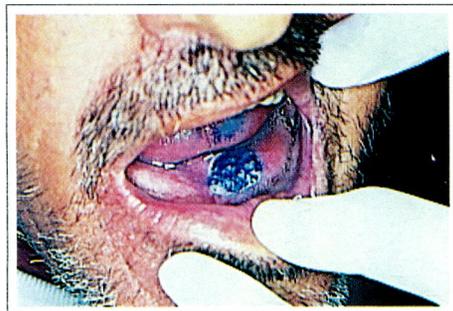


Fig.31 - Técnica do azul-de-toluidina ²

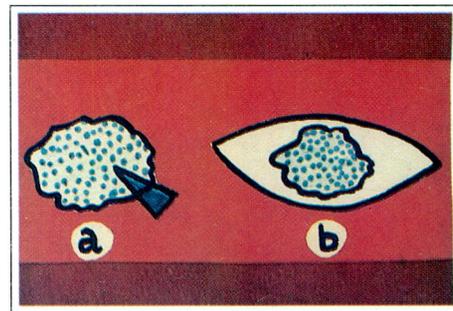


Fig.32 - Desenho esquemático
a) biópsia incisional
b) biópsia excisional



Fotos gentilmente cedidas por:

1. Abel Silveira Cardoso - UFRJ
2. Andre Luiz Rodia Azevedo - Centro de Saúde de Petrópolis - RJ
3. Antônio Chateaubriand Carneiro A. Seixas - Hospital Laureano - PB
4. Geraldo Mattos de Sá - Hospital de Câncer - INCA - RJ
5. Jacob Kligerman - Hospital de Câncer - INCA - RJ
6. José Carlos Bertolto - Secretaria de Saúde de Caxias do Sul - RS
7. Walter Corrêa de Souza - Hospital de Câncer/Pro-Onco - INCA - RJ

Bibliografia

- BRENNAN JA, BOYLE JO, KOCH WM et ali. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995; 332: 712-7.
- BECHORER R. et ali. Malignant lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) - Consecutive unusual manifestation in the rectum and gingiva. *J. Oral Pathol Med* 1993; 22: 190-2
- CONNOLLY GN. The marketing of nicotine adiction by one oral snuff manufacturer. *Tobacco Control* 1995; 4: 67-72.
- FAUSTO C. et ali. Risk of Preneoplastic and Neoplastic Events in Operated Oral Leukoplakias. *Oral Oncol Eur J Cancer*, 29B(1): 23-8, 1993.
- GAREWAL H, MEJEKENS Jr, FRIEDMAN S. et ali. Oral Cancer prevention: the case for carotenoids and anti-oxidant nutrients. *Prev.Med.* 1993, Sep; 22(5):701-11
- IARC. Tobacco smoking. IARC monographs on the valuation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon (France), International Agency for Research on Cancer, vol 38, 1986.
- JOHN KC. et ali. Specific Association of Epstein-Barr Virus With Lymphoepithelial Carcinoma Among Tumors and Tumorlike. Lesions of the Salivary Gland. *Arch Pathol Lab Med.* 1994; 118: 994-7.
- KAZUTAKA H. et ali. Coexistence of MALT-type lymphoma and squamous cell carcinoma of the larynx. *The Journal of Laryngology*; November 1994, 108: 995-7.
- KOIFMAN S. Incidência de Câncer no Brasil. In: MINAYO, MCS (ed.) *Os muitos Brasis*, Rio de Janeiro. Abrasco, 1995.
- KRUSCHWITZ M. et ali. Ber-ACT8: New monoclonal antibody to the mucosa lymphocyte antigen. *J Clin Pathol* 1991; 44: 636-45.
- KUSAMA K. et ali. Adult T cell leukemia derived factor (ADF) in oral epithelial lesions. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 421-4.
- LAWTON G M. et ali. Human papillomaviruses in normal oral mucosa: a comparison of methods for sample collection, *J. Oral Pathol Med* 1991; 21: 265-9.
- LAURENTI R. et ali. *Estatísticas de Saúde, São Paulo*. EPU, 1987.
- MATHEW R. et ali. Evaluation of mouth self-examination in the control of oral cancer. *British Journal of Cancer*: 71:395-9, 1995.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Câncer no Brasil - Dados de Registros de Base Populacional*. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer/Pro-Onco, vol.II, 1995.

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer no Brasil - Dados de Registros de Base Hospitalar. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer/Pro-Onco, 1993.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil 1996: Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer/Pro-Onco, 1996.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Falando sobre tabagismo. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer/Pro-Onco, 2ª ed, 1995.
- NAGAO Y. *et alli*. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. *J Oral Pathol Med* 1995; 24:354-60.
- NOVONTY T, LYNN WR, MAKLAN D. Smokeless tobacco use in the United States, 1986: what have we learned. In: AOKI, M; HISAMICHI, S; TOMINAGA, S. Smoking and Health 1987. Proceedings of the 6th World Conference on Smoking and Health. Tokyo. 1987.
- OSTWALD C. *et alli*. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. *J Oral Pathol Med* 1994; 23:220-5.
- PLATT JC. Fine-needle aspiration biopsy in oral and maxillofacial surgery. *Oral Syrg. Med. Oral Pathol.* 75:152-5, 1993.
- PÓVOA H. Radicais livres em Patologia Humana. Rio de Janeiro. Imago, 1995.
- LOPES ER. *et alli*. Câncer e meio ambiente. In: Saúde, Ambiente e Desenvolvimento. Vol. 2. Rio de Janeiro. Hucitec-Abrasco, 1992.
- REUBEN L. *et alli*. Suppression of retinoic acid receptor- b in premalignant oral lesions and its up-regulation by isotretinoin. *N Engl J Med* 1995; 332(21):1405-10.
- ROSEMBERG J. Tabagismo, sério problema de saúde pública. 2ª Edição, São Paulo. ALMED Editora e Livraria Ltda., 1987.
- SCOTT LT, GIOVINO GA, ERIKSEN MP. Smokeless tobacco brand preference and brand switching among US adolescents and young adults. *Tobacco Control* 1995; 4: 67-72.
- SCULLY C. *et alli*. Oral Precancer: Preventive and Medical Approaches to Management. *Oral Oncol, Eur F Cancer*, 31B(1): 16-26, 1995.
- TAKAHASHI H. *et alli*. Primary malignant lymphoma of the salivary gland: a tumor of mucosa-associated lymphoid tissue. *J. Oral Pathol Med* 1991; 21: 318-25.
- TIMOTHY C. *et alli*. B-Cell Monoclonality, Epstein Barr Virus, and t(14;18) in Myoepithelial Sialadenitis and Low-Grade B-Cell MALT Lymphoma of the Parotid Gland. *The American Journal of Surgical Pathology* 19(5): 531-536, 1995.
- TALACKO A. *et alli*. Epstein-Barr virus receptors but not viral DNA are present in normal and malignant oral epithelium. *J. Oral Pathol Med* 1991; 20: 20-5.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Reducing the health consequences of smoking, 25 years of progress. A report of the Surgeon General. 1989.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Oral cancers. Research Report. National Cancer Institute publication number 88-2876, 1988.