

Gonçalo Dinis Duarte Sousa

Patologia Inflamatória da Cavidade Oral: Relevância na Oncogénese Oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Gonçalo Dinis Duarte Sousa

Patologia Inflamatória da Cavidade Oral: Relevância na Oncogénese Oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Gonçalo Dinis Duarte Sousa

Patologia Inflamatória da Cavidade Oral: Relevância na Oncogénese Oral

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa,

como parte dos requisitos para obtenção do grau em

Mestre de Medicina Dentária

Gonçalo Dinis Duarte Sousa

(Gonçalo Dinis Duarte Sousa)

RESUMO

A oncologia oral é uma preocupação crescente em contexto de saúde pública, com impacto na Qualidade de Vida do doente oncológico e seus familiares. A sobrevivência tem-se mantido nos 50% ao longo das 3 últimas décadas.

Pretendeu-se relacionar a presença de patologia inflamatória da cavidade oral como fator de risco e indicador de mau prognóstico em oncologia oral e propor um plano de investigação na temática.

Foi realizada uma revisão narrativa sobre o tema (2015-2020), nas bases de dados PubMed, Bon, Elsevier, Science Direct. Foram usadas 70 referências bibliográficas.

Formularam-se questões de investigação e propõe-se um plano de investigação com vista ao desenvolvimento de estratégias que possam contribuir para o diagnóstico precoce de cancro oral na consulta de Medicina Dentária.

Foi construído um questionário para integrar no plano de investigação.

Os fatores de risco em Oncologia Oral estão intimamente relacionados entre si- destaca-se a capacidade de na sua maioria, contribuir para a inflamação de origem extrínseca no microambiente tumoral. A patologia inflamatória crónica e o microbioma da cavidade oral tem relevância em oncologia oral e podem ser usados como biomarcadores, sinalizando pacientes de maior risco. O Médico Dentista pode fazer toda a diferença no acompanhamento do doente oncológico e na promoção da literacia em saúde e cancro oral, junto dos seus colaboradores, dos seus pares e dos seus doentes- e a literacia é uma arma poderosa na prevenção do cancro oral

Palavras chave: oncologia oral; inflamação; fatores de risco; epidemiologia; microambiente tumoral

ABSTRACT

The oral oncology is a growing concern in the context of public health, with an impact in the cancer patient's quality of life and its family. The survival has been fixed at 50% over the past 3 decades.

This paper intends to relate the presence of an inflammatory pathology of the oral cavity as a risk factor and an indicator of bad prognosis in oral oncology and suggest a research plan in this area.

A proofreading was performed about the theme (2015-2020), in the databases PubMed, Bon, Elsevier, and Science Direct. 70 bibliographic references were used.

Investigation questions were formulated and a research plan is proposed so as to develop strategies that might contribute to the untimely diagnosis of the oral cancer in Dentistry's appointment.

A survey was put together to include in the research plan.

The Oral oncology's risk factors are closely interrelated - the ability of the majority to mostly contribute to inflammation of extrinsic origin in the tumor microenvironment is emphasised.

Chronic inflammatory pathology and the oral cavity microbiome are relevant in oral oncology and can be used as biomarkers, flagging patients at higher risk. The Dentist can matter in following cancer patients and promoting health and oral cancer literacy with their employees, peers and patients - and literacy is a powerful weapon in preventing oral cancer.

Keywords: oral oncology; inflammation; risk factors; epidemiology; tumor microenvironment

AGRADECIMENTOS

Terminada esta etapa, só tenho de agradecer a todos aqueles que dela fizeram parte e me apoiaram ao longo destes 5 anos.

Aos meus pais por me ajudarem a concretizar mais um objetivo, por serem modelos de coragem, pelo apoio incondicional, incentivo, paciência demonstrada e total ajuda na superação dos obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo.

Aos meus padrinhos por estarem sempre ao meu lado, pela preocupação, pelo carinho que demonstram sempre comigo.

À Beatriz que nunca deixou de estar comigo, sempre me ajudou nos momentos mais difíceis e que sempre me transmitiu boa disposição.

Ao meu tio Rui e à minha tia Fatinha, por todo o apoio, disponibilidade, incentivo e por serem os meus segundos pais ao longo destes anos todos.

Ao meu primo Vitor e à minha prima Gina, que são como irmãos para mim e sempre estiveram comigo nos bons e nos maus momentos.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Augusta Silveira e à minha co-orientadora Professora Doutora Teresa Sequeira, pela sua disponibilidade e simpatia, pelo apoio e ânimo que me transmitem.

Aos meus colegas que sempre me deram força e que proporcionaram momentos incríveis, um muito obrigado por terem tornado estes 5 anos memoráveis.

Aos professores da Universidade Fernando Pessoa, que de forma inspiradora, comigo partilharam a sua experiência e conhecimento.

Aos funcionários da Universidade Fernando Pessoa, que todos os dias se dedicam para proporcionar uma vivência académica mais organizada e satisfatória.

Finalmente agradecer à Universidade Fernando Pessoa, em especial à Faculdade das Ciências da Saúde, por ter sido a minha segunda casa por 5 anos e por ter feito de mim uma pessoa mais preparada para o futuro!

ÍNDICE

| | | |
|------|---|----|
| I. | INTRODUÇÃO | 1 |
| | Objetivos | 2 |
| | Materiais e Métodos | 3 |
| II. | DESENVOLVIMENTO | 5 |
| 1. | Oncologia Oral pelo mundo: factos | 5 |
| 2. | Oncologia oral: da identificação dos fatores de risco às estratégias de prevenção | 7 |
| 3. | Patologia inflamatória da cavidade oral: a sua relevância na oncologia oral | 15 |
| | i. Relações entre a inflamação e o microambiente tumoral | 15 |
| | ii. Macrófagos associados a tumores | 16 |
| | iii. O papel dos Neutrófilos Polimorfonucleares | 17 |
| III. | DISCUSSÃO | 19 |
| IV. | CONCLUSÃO | 22 |
| | Perspetivas futuras | 22 |
| | BIBLIOGRAFIA | 24 |
| | ANEXOS | 28 |
| I. | Proposta de Tema | 29 |
| II. | Aprovação do Orientador e Co-orientador para entrega | 30 |
| III. | Plano de Investigação- fluxograma | 31 |
| IV. | Inquérito a Médicos Dentistas e consentimentos | 32 |
| V. | Gráficos: Taxas de Mortalidade e Incidência nos 3 continentes (África América e Ásia) | 36 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1- Síntese de discussões científicas sobre os fatores de risco relacionados com a oncogénese oral (2015-2020)..... | 10 |
|---|----|

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|---|---|
| Gráfico 1- Distribuição dos tumores malignos da cavidade oral e faringe, por género, nos anos de 2006, 2010, 2015, 2016 | 6 |
| Gráfico 2- Taxa de Incidência na Europa, no ano de 2018 | 7 |
| Gráfico 3- Taxa de Mortalidade na Europa, no ano de 2018 | 7 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|--------------|--|
| ADN | Ácido desoxirribonucléico |
| CEC | Carcinoma espinocelular |
| EIF3E | Subunidade do fator 3 de iniciação da tradução eucariótica |
| EUA | Estados Unidos da América |
| GSTM1 | Glutathione S-transferase Mu 1 |
| IL | Interleucinas |
| IPO-Porto | Instituto Português de Oncologia do Porto |
| IQGAP1 | Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1. Gene. IQGAP1 |
| MAT | Macrófagos associados a tumores |
| MMP | Metaloproteinases da matriz |
| MT | Microambiente tumoral |
| MYC | Proto-oncogene |
| QdV | Qualidade de vida |
| TNF α | Fator de necrose tumoral alfa |
| VEB | Vírus Epstein–Barr |
| VPH | Vírus do papiloma humano |

I. INTRODUÇÃO

A patologia oncológica não é uma preocupação recente em contexto de saúde pública. Continua a mobilizar, de forma crescente, recursos humanos, sociais e económicos, na tentativa de encontrar soluções que possam suavizar o percurso do doente oncológico e dos seus cuidadores e minimizar os impactos negativos individuais, familiares e sociais da patologia oncológica (Kahrman e Zaybak, 2015, Kassianos et al , 2018, Ren et al 2020).

No foco das ciências médicas e biomédicas continua a persistência na pesquisa e reinvenção constante, que apoie: a promoção do diagnóstico precoce, o estudo de como as patologias se desenvolvem e o impacto que têm na sociedade, na Qualidade de Vida (QdV) do doente e dos seus familiares, a exploração de novas formas de tratamentos e identificação de fatores etiológicos, desencadeantes, predisponentes e agravantes passíveis de modificação e controlo, na expectativa superior, de modificar a tendência epidemiológica da oncologia nas últimas décadas (Schwingshackl et al 2017; Silveira et al, 2018; Lewandowska et al, 2019).

Em 2018 foram diagnosticados 18 milhões de casos de novos casos de cancro em todo o mundo, sendo os mais frequentes: pulmão e mama (cada com 2,09 milhões de casos) e próstata (1,28 milhões de casos) e registaram-se 9 milhões de mortes (Mattiuzzi e Lippi, 2019).

No mesmo ano, de 2018, foram diagnosticados nos Estados Unidos cerca de 51.600 novos casos de cancro oral e da faringe. Portugal é dos países da Europa com maior taxa de incidência de cancro da cavidade oral e faringe, com tendência dos números a subir. Anualmente, surgem cerca de 1600 novos casos. Em Portugal, 15 em cada 10.000 portugueses sofrem de cancro oral (Correia, 2017; Saúde Oral, 2019).

Por todo o mundo, tem-se mantido, nas últimas três décadas, a taxa de sobrevida global ao fim de 5 anos em aproximadamente 50%, apesar da dedicação e investimento nesta área, dos avanços nas estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de programas de intervenção precoce, e do desenvolvimento de tratamentos ou combinações entre tratamentos mais dirigidas, eficazes e menos agressivas. Mais concretamente, a sobrevivência ao fim de 5 anos é de apenas 40% em Portugal, por comparação com os 47% da média europeia. Ainda inferior, quando considerados apenas os casos

diagnosticados tardiamente. A avaliação da QdV destaca-se neste contexto, sendo um indicador fundamental, a par da sobrevivência (Epstein e Guneri, 2009; Sequeira et al, 2017).

Esta é a problemática que motiva o autor. Como pode o médico-dentista (MD) envolver-se nesta realidade e ampliar o seu conhecimento no sentido de:

- Identificar fatores de risco passíveis de modificação e disponibilizar ao indivíduo em risco, o seu tempo e informação científica, com vista a diminuir a exposição a fatores identificados – no presente trabalho enfatizando o papel das patologias inflamatórias na cavidade oral,
- Contribuir para um diagnóstico e encaminhamento precoce,
- Participar na reabilitação oral do doente oncológico, assegurando com as suas competências, a otimização da saúde oral, indispensável a uma QdV satisfatória e a uma socialização gratificante,
- Integrar equipas de investigação na área oncológica,
- Identificar lacunas formativas importantes, realizar formação contínua regular em oncologia e partilhar o conhecimento adquirido com doentes e equipas de trabalho.

Objetivos

- Explorar a epidemiologia da oncologia oral e identificar a presença das lesões inflamatórias como fator de risco. Contextualizar histológica e clinicamente a presença de inflamação na cavidade oral.
- Identificar alterações celulares, modificações das vias metabólicas e sinais de ativação, mecanismos de produção de radicais livres, presença de mediadores químicos inflamatórios, entre outros, preditivos de mau prognóstico em pacientes com patologia maligna da cavidade oral ou em risco de a desenvolver.
- Propor um plano de investigação, apresentado sob a forma de fluxograma, com vista à sinalização de pacientes de risco no consultório de Medicina Dentária, com

base na caracterização clínica, histológica, biomolecular e citogenética, da patologia inflamatória da cavidade oral.

Materiais e Métodos

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura apropriada à atualização do conhecimento em oncologia, evidenciando as perspectivas científicas mais recentes.

Procedeu-se ao levantamento de artigos nas bases de dados PubMed, Bon, Elsevier, Science Direct, considerando os últimos 5 anos de publicação (2015 a 2020). Os termos de indexação utilizados foram “oncologia oral e fatores de risco”, “oncologia oral e epidemiologia” e “inflamação e oncogênese” e os termos equivalentes em língua inglesa.

Os critérios utilizados para inclusão das publicações foram (a) presença dos descritores utilizados na busca no título ou resumo; (b) artigos publicados em língua portuguesa, francesa, espanhola ou inglesa, (c) artigos de acesso livre, (d) dissertações e teses. Os critérios de exclusão foram (a) duplicidade de artigos; (b) artigos cujo conteúdo integral não atendiam ao tema proposto; (c) artigos com textos não disponibilizados completamente. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia aplicada, resultados obtidos e discussão. Para analisar a produção científica identificada, não se utilizaram técnicas qualitativas e/ou quantitativas específicas de tratamento de dados, tendo sido feita a análise de cada um dos textos individualmente. Assim sendo, realizou-se esta revisão selecionando 70 artigos.

Para além dos artigos da revisão, 24 referências anteriores a 2015 e/ou indexados em outras bases de dados foram utilizadas pela pertinência considerada no alinhamento do texto ou pela sua importância na contextualização histórica. Assim, realizou-se este trabalho académico por meio da análise de 70 referências bibliográficas.

Com base nas limitações apontadas nos estudos revistos e nas perspectivas futuras fornecidas pelos autores, foram identificadas questões ainda sem resposta, que conduziram a perspectivas para investigação futura. Apresenta-se um fluxograma com um plano de investigação que visa a sinalização de pacientes de risco no consultório de Medicina Dentária, com base na caracterização clínica, histológica, biomolecular e citogenética, da patologia inflamatória da cavidade oral.

Finalmente e com base nestas questões identificadas, foi criado um questionário para adicionar ao plano de investigação proposto, constituído por 10 perguntas que procuram identificar a percepção clínica do Médico Dentista em contexto de patologia inflamatória da cavidade oral e sua relevância na oncogénese oral.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Oncologia Oral pelo mundo: factos

O cancro oral é considerado um problema de saúde pública em crescimento e dentro da patologia oncológica de cabeça e pescoço, é o mais frequente. É o 6º cancro mais comum em todo o mundo, correspondendo a aproximadamente 3% de todos os cancros (Ghantous e Elnaaj, 2017).

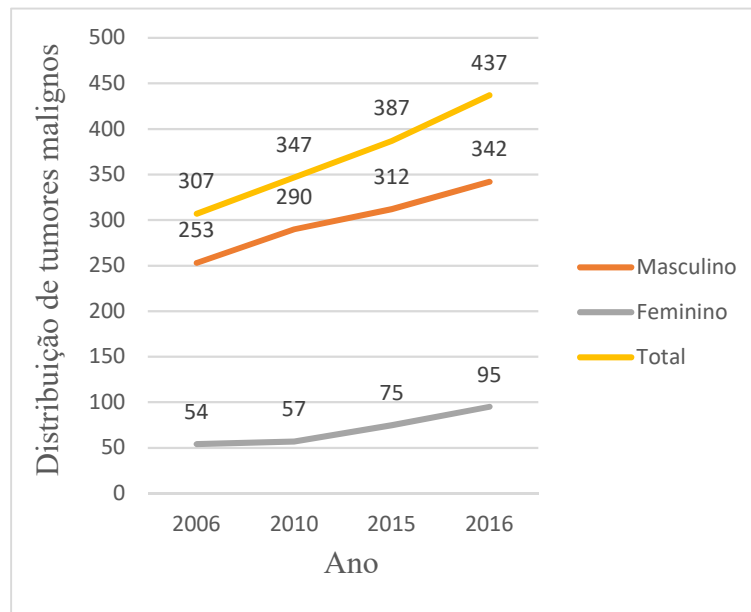
Todas as regiões anatómicas da cavidade oral podem estar envolvidas: língua, pavimento da boca, trígono retromolar, lábio, palato duro/ palato mole, mucosa jugal e gengiva. A região anatómica da nasofaringe, orofaringe e os tumores das glândulas salivares, são por vezes apresentadas em conjunto com as localizações da cavidade oral, em contexto epidemiológico (Instituto Português de Oncologia do Porto, 2016; Ghantous e Elnaaj, 2017).

O carcinoma espinocelular (CEC) ou de células escamosas é o tipo histológico mais prevalente na patologia oncológica de cabeça e pescoço, tanto em países emergentes como nos mais desenvolvidos (Siegel *et al*, 2013; Ferlay *et al*, 2015). Apesar dos avanços no diagnóstico, no tratamento cirúrgico e oncológico do CEC, a taxa de sobrevida global em 5 anos tem sido mantida nas últimas três décadas em aproximadamente 50% (Epstein e Guneri, 2009).

Em Portugal, em 2016, a taxa de incidência para o cancro da cavidade oral e faringe, no género masculino foi de 24.6%, e no género feminino 6.5%. No Norte de Portugal, a patologia oncológica da cavidade oral e da faringe representou nesse ano 8,6% de todos os tumores no género masculino e 2,7% no género feminino. Verificou-se assim, um maior número de novos casos em homens, numa proporção de 3:1. Segundo o Registo Oncológico Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto) em 2016, foram identificados, no que concerne a patologia oncológica de lábio, língua, boca, glândulas salivares, amígdala e orofaringe, um total de 342 novos casos, 115 dos quais numa apresentação localizada, 40 numa forma localmente avançada e ainda 174 apresentavam metastização regional ou à distância. Verificou-se assim uma elevada percentagem de diagnóstico numa fase avançada da doença (Instituto Português de Oncologia do Porto, 2016; Tavares *et al*, 2016).

No gráfico 1 apresenta-se a distribuição dos tumores malignos da cavidade oral e faringe, por género, nos anos 2006, 2010, 2015 e 2016 segundo o Registo Oncológico IPO-Porto revelando a tendência crescente no número de novos casos diagnosticados, entre 2006 e 2016.

Gráfico 1- Distribuição dos tumores malignos da cavidade oral e faringe, por género, nos anos de 2006, 2010, 2015, 2016



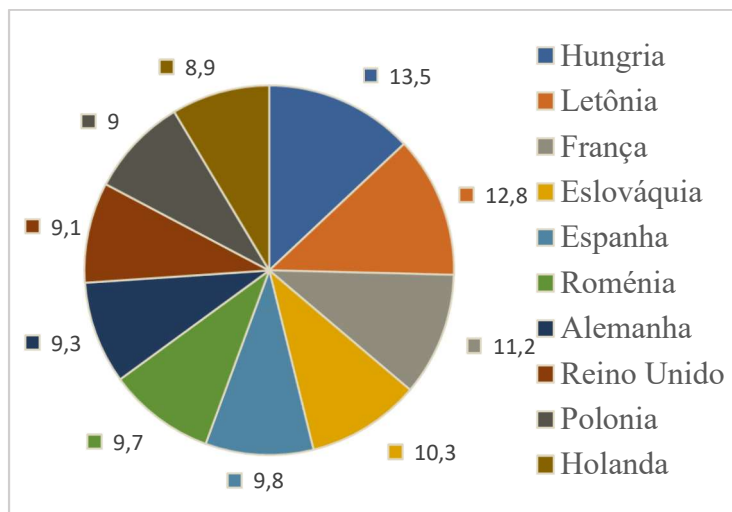
Fonte: Registo oncológico IPO-Porto

Ainda num estudo realizado em Portugal, verificou-se que as idades mais afetadas posicionavam-se entre os 46 e os 65 anos de idade, revelando ainda baixos níveis de escolaridade entre os doentes oncológicos (Silva *et al*, 2019).

Em 2012, foram reportados 369.200 novos casos de cancro oral, responsáveis por aproximadamente 146.000 mortes. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se na atualidade, por ano e em todo o mundo, 657.000 novos casos de cancro cavidade oral e faringe e mais de 330.000 morte por ano (Ferlay *et al*, 2015; Ghantous e Elnaaj, 2017; OMS, 2018).

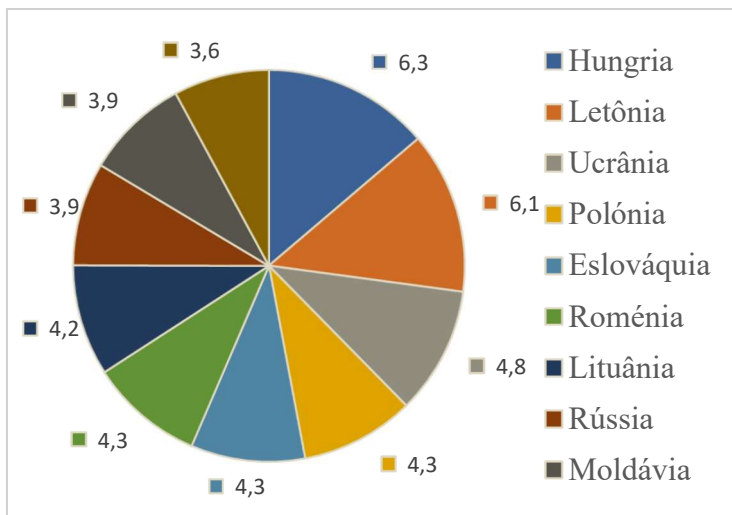
Apresentam-se de seguida, sob a forma de gráfico, a taxa de incidência e mortalidade de cancro oral observadas no ano de 2018, distribuídas pelos países do Continente Europeu (Portugal não está incluído) (OMS, 2018).

Gráfico 2- Taxa de Incidência na Europa, no ano de 2018



Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018)

Gráfico 3- Taxa de Mortalidade na Europa, no ano de 2018



Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018)

No anexo V, apresentam-se sob a forma de gráfico, as taxas de incidência e de mortalidade de cancro oral, para o ano de 2018, distribuídas pelos 3 Continentes: América, África e Ásia (OMS,2018)

2. Oncologia oral: da identificação dos fatores de risco às estratégias de prevenção

Vários fatores de risco estão associados à oncogênese oral, tais como: consumo de tabaco e de álcool, bem como a infecção por agentes biológicos: Vírus Papiloma Humano (VPH), Citomegalovírus, Vírus Epstein Barr (VEB), Herpes, Candida, várias bactérias, exposição solar, exposição ocupacional a químicos nocivos, trauma crónico da cavidade oral,

polimorfismos genéticos, fatores nutricionais, literacia e educação para a saúde, idade, genética e hereditariedade. Os estados inflamatórios (agudo e crónico) são considerados fatores de risco de oncogênese oral e indicadores de mau prognóstico (Hsiao *et al*, 2018; Li *et al*, 2020).

A identificação do consumo de tabaco, nas suas várias formas, como principal fator de risco para desenvolvimento de cancro oral, tem um histórico de décadas. O consumo de tabaco está relacionado com 85% de todos os tumores malignos de cabeça e pescoço. A patologia oncológica desenvolve-se a partir da acumulação de mutações em genes envolvidos na regulação do ciclo celular, angiogénese, apoptose, reparação de ácido desoxirribonucleico (DNA), entre outros. Aproximadamente 30 a 70% dos tumores malignos de cabeça e pescoço apresentam mutação do gene p53, gene supressor tumoral, que tem como função global, preservar a integridade do genoma. Esta variabilidade parece muito associada à etnia, localização geográfica e fortemente associada com os hábitos tabágicos existentes. As mutações no gene p53 podem acontecer como consequência da exposição aos hidrocarbonetos aromáticos, sendo o benzopireno dos mais carcinogénicos. O risco para desenvolver patologia oncológica de cabeça e pescoço é 15 vezes maior para fumadores, do que os não fumadores (Varshney *et al*, 2003; Patel *et al.*, 2018).

As mortes prematuras induzidas por cancro oral relacionado com o consumo do tabaco, representam uma perda da produtividade considerável nos países em desenvolvimento. Ainda, o consumo de tabaco é considerado, a segunda maior causa de morte no mundo, admitindo-se que, poderá ser a maior causa de morte evitável (Chaturvedi *et al.*, 2019).

O consumo de tabaco combinado com o álcool apresenta um resultado sinérgico, sendo considerado o maior fator de risco na carcinogénese oral. O consumo excessivo de álcool aumenta o risco de desenvolvimento de cancro oral (Varshney *et al*, 2003; Patel *et al.*, 2018).

Em 2016, 2,8 milhões de mortes em todo o mundo estiveram associadas ao consumo de álcool e este consumo contribui para aproximadamente 10% das mortes em idades jovens (15-49 anos). Dados epidemiológicos demonstram o consumo crónico de álcool, como um fator de risco significativo para tumores malignos em diversas localizações: cavidade oral, faringe, laringe, mama, fígado, colorretal e pulmão, responsável por 5% de todos os

cancros. A associação parece ser maior quando relacionado com o desenvolvimento de cancro na orofaringe e hipofaringe do que na cavidade oral e laringe (GBD 2016 Alcohol Collaborators, 2018; Kawakita e Matsuo, 2017; Varoni *et al*, 2015).

Ainda continua em discussão o papel do álcool como carcinogénio - ele actua como co-carcinogénio potenciando os efeitos carcinogénicos de outros químicos, actuando na fase de iniciação e de promoção. Por outro lado, sabe-se que o metabolismo do etanol leva ao aparecimento de acetaldeído e radicais livres. Vários estudos demonstram que os aldeídos podem ser responsáveis, pela co-carcinogenicidade do álcool, que, sendo mutagénico, leva a inativação dos processos de reparação ADN, induzindo mutações implicadas na iniciação tumoral, tendo capacidade para se combinar com o ADN e proteínas. Assim sendo o consumo de álcool pode resultar na exagerada expressão de oncogenes, contribuindo para a promoção tumoral (Pöschl e Seitz, 2004; Varoni *et al*, 2015).

Um terceiro fator de risco tem sido cada vez mais envolvido na oncogênese oral inclui os agentes biológicos virais, responsáveis por 5% de todos os tumores malignos, já identificado nos Estados Unidos da América (EUA) e países ocidentais. O VPH relaciona-se a um aumento do risco de CEC da cabeça e pescoço. São considerados de alto risco por exemplo os subtipos: VPH 16 e VPH 18 e de baixo risco: o VPH 6 e VPH 11. O VPH 16 é o subtipo predominante na mucosa oral que mais tem vindo a ser relacionado com o grupo de patologias oncológicas (Korzeniewski *et al*, 2011).

A tabela 1 sintetiza algumas das discussões científicas no que concerne a fatores de risco relacionados com a oncogênese oral (2015-2020).

Tabela 1- Síntese de discussões científicas sobre os fatores de risco relacionados com a oncogénese oral (2015-2020)

| Fator de risco | Descrição (autor, ano) | Estratégia preventiva |
|----------------|--|---|
| Tabaco | <ul style="list-style-type: none"> • Há uma forte associação entre o tabaco de mascar e a oncogénese oral com diferenças dependentes da localização geográfica- Índia em destaque (Asthana <i>et al</i>, 2019). • A etiologia influencia a oncogénese: é diferente na associação tabaco/álcool; no uso de tabaco de mascar ou na infeção por VPH. Os tumores malignos apresentam diferentes propriedades moleculares e comportamento clínico-patológico. Esta compreensão permite otimizar diagnóstico e tratamento (Patel <i>et al</i>, 2018). | <ul style="list-style-type: none"> • Medidas e políticas de cessação tabágica; • Cessação tabágica aos fumadores; • Investigação para compreensão das bases da oncogénese por subgrupos. |
| Álcool | <ul style="list-style-type: none"> • O risco de todas as causas de morte, especificamente de cancro, aumenta com o aumento do consumo de álcool e o consumo que minimiza a perda de saúde é ZERO (GBD 2016 Alcohol Collaborators, 2018). • Quando o consumo de álcool se associa ao consumo de tabaco ou a genótipos de alto-risco relacionados com desidrogenase, o potencial para desenvolver cancro oral aumenta dramaticamente (Varoni <i>et al</i>, 2015). • O risco é maior em consumidores pesados durante um curto período de tempo, do que em consumidores leves por períodos mais | <ul style="list-style-type: none"> • Medidas e políticas de controlo no consumo de álcool; • Moderação no consumo de álcool; • Atenção especial aos indivíduos mais jovens. |

| | | |
|------------------------------|---|--|
| | <p>longos. Após 20 anos de cessação, o risco parece ser similar a quem nunca consumiu (Kawakita e Matsuo, 2017).</p> | |
| <p>Fatores Biológicos</p> | <ul style="list-style-type: none"> • A oncoproteína VPH E6 (infecção por VPH) degrada a proteína p53 (Patel <i>et al</i>, 2018). • A capacidade do VEB para imortalizar células B e a sua prevalência em vários cancros, identifica-o como um co-fator carcinogénico que atua na progressão do tumor (Guidry <i>et al</i>, 2018). • Várias bactérias existentes na cavidade oral foram identificadas como potenciais agentes etiológicos bacterianos na oncogénese oral (Zhang <i>et al.</i>, 2018). | <ul style="list-style-type: none"> • Vacinação para o VPH • Controlo da microbiota da cavidade oral. |
| <p>Fatores Nutricionais</p> | <ul style="list-style-type: none"> • A identificação de pacientes em alto risco de subnutrição deve ser realizada aquando do diagnóstico (fator de risco de mau prognóstico) e o suporte nutricional deve ser incluído no tratamento do doente com cancro oral (Silva <i>et al</i>, 2019). • O potencial pro-inflamatório da dieta está associado a aumento do cancro oral e faringe (Shivappa <i>et al</i>, 2017). • Consumo de vegetais e frutas é protetor; hábitos de mascar betel (popular na Ásia) aumenta o risco (Cancer.Net, 2019). | <ul style="list-style-type: none"> • Hábitos dietéticos saudáveis; • Suporte nutricional ao doente oncológico. |
| <p>Exposição ocupacional</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Há uma forte associação entre o risco de cancro oral e a exposição a substâncias ocupacionais, tais como: formaldeído, pó | <ul style="list-style-type: none"> • Uso de equipamentos de proteção individual |

| | | |
|------------------------------|--|---|
| | <p>da madeira, asbestos, fumo de soldaduras, pó de carvão, petróleo, metais, poeira de couro, radiação ionizantes, entre outros (Awan <i>et al</i>, 2018).</p> <ul style="list-style-type: none"> • A exposição a radiação ionizante aumenta o risco de cancro oral e laringe (Richardson <i>et al</i>, 2018). | <ul style="list-style-type: none"> • Respeito pelas regras de Higiene e Segurança no trabalho; • Vigilância apertada de todos os expostos. |
| Exposição solar prolongada | <ul style="list-style-type: none"> • A exposição solar prolongada está ligada ao cancro do lábio (Cancer.Net, 2019). | <ul style="list-style-type: none"> • Reduzir a exposição solar desprotegida. |
| Consumo de Marijuana | <ul style="list-style-type: none"> • A marijuana contém canabinóides, imunossupressores e químicos potencialmente mutagénicos. Altera a microbiota da cavidade oral e pode estar associado ao cancro da cavidade oral e faringe (Newman <i>et al</i>, 2019). • O consumo de Marijuana tem estado associado ao desenvolvimento de periodontite e aumenta o risco de cancro oral (Ortiz <i>et al</i>, 2018). | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender o consumo de Marijuana; • Controlo apertado da doença periodontal em consumidores de Marijuana. |
| Trauma crónico | <ul style="list-style-type: none"> • A higiene oral deficiente, bem como o trauma crónico induzido por exemplo por próteses desajustadas, peças dentárias fraturadas ou piercing intra-oral aumenta o risco de cancro oral (Cancer.Net, 2019). | <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticar situação de trauma crónico e remoção de fatores desencadeantes; • Biópsia de lesões consideradas suspeitas. |
| Microbiota oral & Saúde Oral | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Porphyromonas gingivalis</i>, <i>Fusobacterium nucleatum</i>, <i>Treponema denticola</i> e <i>Streptococcus anginosus</i>, identificadas | <ul style="list-style-type: none"> • Controlo da placa bacteriana; |

| | | |
|-----------------------------------|---|---|
| | <p>como potenciais agentes etiológicos bacterianos na oncogénese oral (Zhang et al, 2019).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Há uma associação entre a comunidade bacteriana oral e o desenvolvimento de cancro oral, particularmente associado às bactérias associadas a periodontite: <i>Fusobacterium</i>, <i>Dialister</i>, <i>Peptostreptococcus</i>, <i>Filifactor</i>, <i>Peptococcus</i>, <i>Catonella</i> e <i>Parvimonas</i> (Zhao et al, 2017). • A doença periodontal aumenta o risco de cancro oral (Karmakar et al, 2020). | <ul style="list-style-type: none"> • Controlo da doença periodontal; • Motivação para a higiene oral. |
| <p>Polimorfismos Genéticos</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Polimorfismos no gene MDM2 (regulador negativo da atividade do gene p53), pode aumentar a susceptibilidade a desenvolvimento de cancro (Patel et al, 2018). • Polimorfismos genéticos associados ao consumo de álcool necessitam ser melhor compreendidos para compreender a susceptibilidade dos consumidores (Kawakita e Matsuo, 2017). | <ul style="list-style-type: none"> • Controlo citogenético e imunocitoquímico. |
| <p>Genética e Hereditariedade</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Os genes supressores tumorais (APC, p53), proto-oncogenes (Myc), oncogene (Ras) e genes que controlam o normal processo celular (EIF3E, GSTM1) estão envolvidos na oncogénese oral (Ali et al, 2017). | <ul style="list-style-type: none"> • Compreender os mecanismos das alterações genéticas que são responsáveis pela iniciação. |

| | | |
|---|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Mutações nos proto-genes VAV2 e IQGAP1 foram associados a predisposição familiar para desenvolver carcinoma espinocelular da cavidade oral (Huang <i>et al</i>, 2019). | |
| Idade | <ul style="list-style-type: none"> • Idade superior a 45 anos aumenta o risco (Cancer.Net, 2019; Silva <i>et al</i>, 2019). | <ul style="list-style-type: none"> • Vigilância e educação para a saúde. |
| Literacia em saúde | <ul style="list-style-type: none"> • A pobre literacia em saúde oral e em cancro oral permite identificar subpopulações particularmente vulneráveis (Al-Kaabi <i>et al</i> 2015). | <ul style="list-style-type: none"> • Educação para a Saúde. |
| Inflamação e perturbações do sistema imunitário | <ul style="list-style-type: none"> • A inflamação no microambiente tumoral (MT) adquirida intrínseca ou extrinsecamente resultam em imunossupressão, aumenta o risco de transformação maligna e estimula a progressão e metastização (Singh <i>et al</i>, 2019). • As perturbações do sistema imunitário aumentam o risco de cancro oral (Cancer.Net, 2019). | <ul style="list-style-type: none"> • Auto-exame da cavidade oral, • Diagnóstico precoce e controlo da patologia inflamatória da cavidade oral por profissionais de saúde, • Controlo citogenético e imunocitoquímico. |

Fonte: Elaborado pelo autor com base na revisão bibliográfica

Na ampla discussão científica a que se assiste atualmente, os vários fatores de risco surgem interligados entre si e a inflamação é o denominador comum, destacando-se como o fator intimamente relacionado com a iniciação, promoção e progressão das neoplasias malinas.

3. Patologia inflamatória da cavidade oral: a sua relevância na oncologia oral

i. Relações entre a inflamação e o microambiente tumoral

Os câncros de cabeça e pescoço são de natureza altamente inflamatória. As lesões orais inflamatórias crônicas mostram algum grau de potencial maligno em associação com o desenvolvimento de CEC, incluindo leucoplasia, eritroplasia, líquen plano e fibrose submucosa. Metanálises revelam uma associação positiva entre doença periodontal e risco de cancro oral, suportando a interação da inflamação crônica e a progressão do cancro. Esses fatores de risco implicam que a inflamação oral é um componente importante da progressão do CEC oral (Kim e Bae, 2016; Li *et al*, 2020).

Embora os CEE tenham sido sempre considerados como doenças relacionadas com genes, os mecanismos moleculares, genéticos e imunorreguladores da carcinogênese permanecem por esclarecer (Chang *et al*, 2018; Xiao *et al*, 2018; Li *et al*, 2018). Como a inflamação crônica geralmente está associada a piores prognósticos é essencial compreender como o microambiente tumoral (MT) está envolvido durante a progressão da CEC. A interação entre os tumores e seu microambiente imunológico é complexa e difícil de decifrar (Li *et al*, 2018).

O MT, muito influenciado pela inflamação crônica, demonstrou ter um papel prognóstico decisivo na progressão do cancro oral provavelmente devido à interferência do microambiente molecular específico com as células cancerígenas (Li *et al* Li *et*, 2020). O infiltrado inflamatório, juntamente com os mediadores inflamatórios desempenham um papel essencial na formação de um MT adequado para a expansão das células tumorais. A inflamação pode ser derivada intrinsecamente das próprias células tumorais, associada à acumulação de mutações ou adquiridas extrinsecamente e associada a vários factores: infecção vírica, fúngica ou bacteriana, doenças auto-imunes, obesidade, consumo de tabaco e álcool, exposição a asbestos, entre outros. Tais mecanismos intrínsecos e extrínsecos com potencial inflamatório ocorrem em todas as fases do processo, desde a oncogênese até metastização, despoletando mecanismos de plasticidade tumoral e progressão (Kimchen e Bae, 2016; Vergara *et al*, 2019; Singh *et al*, 2019). Evidências recentes indicam que os tumores orais existem como um complexo das células tumorais transformadas complexadas com outras células que constituem o MT oral associado ao CEC (Petelnova *et al*, 2019).

ii. Macrófagos associados a tumores

Nos últimos anos, vários estudos verificaram que os macrófagos compreendem até 50% da massa de tumores sólidos malignos e desempenham um papel decisivo na infiltração de células imunes no tumor (Van Overmeire *et al.*, 2014; Sousa *et al.*, 2015).

A maioria dos macrófagos associados a tumores (MAT) diferencia-se a partir dos monócitos derivados da medula óssea. Os MAT exibem grande versatilidade como células imunes, pois produzem diversos fatores no MT que podem promover ou inibir a progressão do tumor (Coussens e Werb, 2002). Demonstrou-se que os MAT regulam a inflamação relacionada ao cancro, a redução da capacidade imunitária, a remodelação da matriz e a capacidade de metastização (Schmieder *et al.*, 2012).

Ainda, os MATs ativam diversos alvos moleculares e vias de sinalização relacionadas com o processo da formação de tumores, incluindo a proliferação, apoptose, invasão, migração e angiogênese. Verificou-se que os MATs no CEC promovem a formação de novos tumores através da produção de citocinas e fatores pró-inflamatórios que têm um papel crítico nas várias etapas da transformação maligna, incluindo crescimento, sobrevivência, invasão, angiogênese e metástase (Peltanova *et al.*, 2019).

Ao contrário dos macrófagos em tecidos não-cancerígenos, os MATs são modificados pelo tumor, perdendo parte de sua capacidade fagocítica e capacidade de apresentar efetivamente antígenos às células T. Assim, os MATs apresentam plasticidade celular em resposta a estímulos microambientais locais. *In vitro*, os macrófagos podem ser divididos em dois subgrupos, subtipo M1 ativado classicamente e o subtipo M2 ativado alternativamente. Embora os macrófagos M2 tenham sido associados a menores tempos de sobrevivência e piores resultados clínicos ao promover a progressão do tumor, os MATs ainda são compostos pelos macrófagos M1 e M2. Outros estudos sugeriram que macrófagos associados ao tumor do tipo M1 ativados por exossomas podem promover migração maligna no OSCC (Lewis e Pollard, 2006; Schultze e Schmidt, 2015; Chen *et al.*, 2018).

Resumindo, os macrófagos são células funcionalmente heterogêneas e influenciados por numerosos sinais presentes no MT com a possibilidade de instruir a sua polarização e por isso, potencialmente influenciar o desenvolvimento e progressão do CEC.

As proteínas quinases activadas por mitogénios (MAPKs) podem regular a inflamação juntamente com uma ampla gama de processos celulares, incluindo metabolismo celular, proliferação, motilidade, apoptose, sobrevivência, diferenciação, desempenhando assim um papel crucial no crescimento e sobrevivência celular em diversos processos fisiológicos e patológicos, incluindo processos inatos e respostas imunes adaptativas (Li *et al*, 2020).

iii. O papel dos Neutrófilos Polimorfonucleares

Os neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) são os leucócitos mais abundantes ($\pm 60\%$) na circulação sanguínea e evoluíram como células especializadas capazes de matar microorganismos invasores. Os PMNs estão presentes em todas as superfícies mucosas e migram constantemente para a cavidade oral (oPMN) para manter o equilíbrio (Rijkschroeff *et al.*, 2016).

Em contraste com outros membros do sistema imune inato, o seu potencial de heterogeneidade não tem merecido grande atenção. Classicamente, os PMNs no sangue eram considerados uma população homogénea, composta por células com diferenciação terminal, propriedades únicas, como uma vida útil relativamente curta, ausência de capacidade proliferativa, capacidade de produção de espécies reactivas de oxigénio e capacidade limitada de liberação de citocinas (Amulic *et al.*, 2012).

Contudo, na última década, surgiram mais evidências sobre a heterogeneidade fenotípica dos PMNs da circulação periférica (Silvestre-Roig, Hidalgo and Soehnlein, 2016; Lelifeld *et al.*, 2018)

Subconjuntos de PMNs podem ser diferenciados com base nas suas características fenotípicas e na sua capacidade de atividade antimicrobiana (Hellebrekers, Vrisekoop and Koenderman, 2018).

Uma vez que a cavidade oral consiste numa combinação de locais de tecido oral saudáveis e locais de tecido oral estimulados (por exemplo, locais com inflamação), a heterogeneidade dos PMNs parece, portanto, altamente provável na cavidade oral (Rijkschroeff *et al*, 2018)

Além dos vários estados de ativação no tecido, os subconjuntos de PMNs também podem ser diferentes com base na sua via de migração e acesso à cavidade oral (migração por

factores quimiotácticos, mecânicos ou outras fontes como as amígdalas (Rijkschroeff, Loos and Nicu, 2018).

Permanece ainda por esclarecer se subconjuntos diferentes estarão também associados e respostas funcionais diferentes.

Demonstra a literatura uma inequívoca associação entre o processo inflamatório e as fases de iniciação, promoção e progressão em oncologia. Fica ainda claro, o longo caminho que a ciência necessita percorrer para desbravar caminho neste contexto, que se revela promissor para otimizar as estratégias de diagnóstico precoce e de terapêutica, mais focada e centrada em cada doente oncológico.

III. DISCUSSÃO

Discute-se nesta secção a relevância da patologia inflamatória da cavidade oral em contexto de cancro oral.

Estudos retrospectivos têm avaliado os diagnósticos histológicos após realização de biópsia a lesões presentes na cavidade oral. Os resultados são diversos e destacam-se os seguintes: hiperplasia epitelial/ hiperplasia fibrosa inflamatória (a mais frequentemente diagnosticada), fibroma, granuloma, lesão ulcerativa, líquen plano/ reação liquenoide, papiloma; queratose, quisto, mucocelo, lesão displásica e carcinoma espinocelular (representa aproximadamente 2% do total de resultados dos histológicos de biópsias realizadas) (Dutra *et al*, 2019; Melo *et al*, 2013).

As lesões hiperplásicas reactivas, segundo vários autores, representam entre 10.7%-41,6% do universo da patologia oral, analisando os histológicos de peças biopsadas, Dutra e colaboradores publicaram em 2019 um estudo de 534 casos de lesões hiperplásicas reactivas, num âmbito de 2.400 registos, correspondendo a 22,5% de todos os diagnósticos. Representam um grupo de patologias orais consideradas benignas, que apresentam forma exofítica, consistência firme, fibrosa e resultam de resposta inflamatória crónica a estímulo de baixa intensidade, que envolve a constante reparação dos tecidos. Incluem a hiperplasia fibrosa inflamatória (em 70% de todos os casos), fibromas e granulomas e encontram-se preferencialmente na gengiva/ rebordo alveolar, mucosa jugal, lábio e língua. Associam-se ao uso de próteses mal ajustadas, hábitos tabágicos, trauma da mucosa oral por hábitos parafuncionais, higiene oral deficitária, peças dentárias fraturadas, restos radiculares ou dentes que apresentam bordos cortantes, presença de *braquetes*, implantes ou *piercing* oral (Dutra *et al*, 2019; Vidyanath *et al*, 2015; Kashyap *et al*, 2012).

Os estudos permitem constatar, que a convivência com lesões de natureza inflamatória da cavidade oral, é uma realidade na prática de Medicina Dentária.

Adicionalmente, o microbioma oral, tem merecido grande atenção em contexto de medicina oral. Sabe-se que o binómio inflamação/infeção está associado a 25% de todos os cancros, criando mutações no DNA, como a 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxodG) and 8-nitroguanina. Vírus como VPH, VEB ou citomegalovírus estão associados à oncogênese oral. Bactérias comuns no universo da cavidade oral, especialmente

associadas a doença inflamatória/ infecciosa periodontal que incluem os periopatógenos: *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola* e *Streptococcus anginosus* têm sido associadas à indução de inflamação crónica, inibição da apoptose, aumento da proliferação celular, supressão do sistema imunitário e libertação de substâncias carcinogénicas. Karpinski, em 2019 corrobora esta associação e indica as bactérias *Streptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Fusobacterium* sp., *Porphyromonas gingivalis* e *Capnocytophaga gingivalis* como fortemente associadas ao desenvolvimento de cancro oral. Aponta a libertação de mediadores químicos inflamatórios como facilitadores de proliferação, mutagénese, activação oncogénica e angiogénese (Murata, 2018; Karpinski, 2019; Zhang *et al.*, 2019).

Esta associação é de tal forma importante, que a presença de bactérias orais tem sido indicada nas últimas décadas, como biomarcadores de tipos específicos de cancro: destaca-se a *Porphyromonas gingivalis* na sinalização do carcinoma espinocelular da gengiva, ou os microorganismos *Streptococcus intermedius*, *S. constellatus*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. salivarius*, *Peptostreptococcus* sp., no caso do cancro da mucosa oral (Sakamoto *et al.*, 1999; Katz *et al.*, 2011; Karpinski, 2019).

O papel do sistema imunitário e células imunitárias, em associação com a secreção de mediadores químicos da inflamação não está totalmente clarificada, mas tem sido ligada à iniciação, promoção e progressão em oncologia, e concretamente ao cancro oral. Têm sido associadas citocinas inflamatórias como as interleucinas -1 β (IL-1 β), IL-6, IL-17, IL-23; fator de necrose tumoral alfa (TNF α), metaloproteinases da matriz como a MMP-8 e MMP-9. As células inflamatórias monócitos/macrófagos, neutrófilos, fibroblastos e mastócitos estão relacionadas. Associa-se a IL-1 β à estimulação da produção de fator de crescimento endotelial vascular, promovendo um microambiente inflamatório, potenciando a angiogénese e a progressão tumoral (Scheff *et al.*, 2017; Karpinski, 2019).

Sabe-se que a inflamação associada ao MT pode ter origem intrínseca (células mutadas promovem o recrutamento de células inflamatórias) ou extrínseca (infeção, trauma crónico, doença auto-imune, obesidade, consumo tabágico ou alcoólico, exposição ocupacional, entre outros). Parece claro, que a convivência com fatores pro-inflamatórios tão diversos, como a exposição a asbestos e a nanomateriais ou a presença de patologia inflamatória como a leucoplasia oral, promove a mutação e predispõe a cancro oral (Singh *et al.*, 2019; Murata, 2018).

Tornou-se claro que o tema se destaca hoje em oncologia, que o caminho a percorrer ainda é longo, mas concordam os autores revistos, que aqui se encontra todo um conhecimento potencial, para melhor compreender a oncogénese oral, mais facilmente se identificar indivíduos de risco e concretizar estratégias de tratamento mais orientadas e centradas em cada doente oncológico.

IV. CONCLUSÃO

Destacam-se como conclusões deste trabalho:

- O papel do sistema imunitário e da inflamação na iniciação, promoção e progressão na patologia oncológica da cavidade oral, tem merecido máxima atenção da comunidade científica. É inequívoco que a presença de fatores pro-inflamatórios associados a imunossupressão, estão intimamente relacionados com a oncogénese oral e com um mau prognóstico.
- Os fatores de risco estão intimamente relacionados entre si- destaca-se a capacidade de na sua maioria, contribuírem para a inflamação de origem extrínseca no MT.
- A patologia inflamatória crónica e o microbioma da cavidade oral tem relevância em oncologia oral e podem ser usados como biomarcadores, sinalizando pacientes de maior risco.
- É indiscutível a relevância da participação da Medicina Dentária, especialmente da área da Medicina Oral, em todas as fases de acompanhamento do doente oncológico (antes, durante e após o diagnóstico). Fundamental ainda, é a sua participação em projetos de investigação e de educação para a saúde e formação atualizada. O Médico Dentista pode fazer toda a diferença na promoção da literacia em saúde e cancro oral, junto dos seus colaboradores, dos seus pares e dos seus doentes- e a literacia é uma arma poderosa na prevenção do cancro oral!

Perspetivas futuras

A revisão da literatura realizada permitiu identificar algumas questões que ainda carecem de esclarecimento e se apresentam de seguida:

- Qual a prevalência das lesões inflamatórias da cavidade oral na população portuguesa?
- Qual a percepção dos Médicos Dentistas no que concerne à relevância da patologia inflamatória na oncogénese oral e qual a sua experiência clínica neste contexto?

- Quais as alterações celulares, alterações das vias metabólicas e sinais de ativação, mediadores químicos inflamatórios, radicais livres, substâncias carcinogênicas inflamatórias, entre outros, preditivos de mau prognóstico em pacientes com patologia inflamatória da cavidade oral?
- Quais alterações no microbioma da cavidade oral, preditivos de mau prognóstico em pacientes com patologia inflamatória da cavidade oral?
- Quais os exames complementares de diagnóstico passíveis de, em conjunto com a biopsia da cavidade oral, possibilitar um diagnóstico precoce e determinar a susceptibilidade de um indivíduo portador de doença inflamatória da cavidade oral evoluir para doença oncológica?

Com base nestas questões, propõe-se nos anexos III e IV um plano de investigação – fluxograma e questionário. O tema explorado neste trabalho revela-se pertinente e promissor. Será certamente alvo de estudo, discussão e análise na próxima década.

BIBLIOGRAFIA

- Ali, J., Sabiha, B., Jan, H.U., Haider, S.A., Khan, A.A., Ali, S.S. (2017). Genetic etiology of oral cancer. *Oral Oncol.* 70, pp. 23-28. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.004.
- Al-Kaabi, R., Gamboa, A.B.O., Williams D., Marceles, W. (2015). Social inequalities in oral cancer literacy in an adult population in a multicultural deprived area of the UK *Journal of Public Health*, 38(3), pp1-9. doi: 10.1093/pubmed/fdv116.
- Amulic, B., Cazalet, C., Hayes, G.L., Metzler, K.D., Zychlinsky, A. (2012). Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol.* 30, pp. 459-489. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-074942.
- Asthana, S., Vohra, P., Satyanarayana L. (2019). Association of smokeless tobacco with oral cancer: A review of systematic reviews. *Tob Prev Cessat.* 5, pp. 34. doi: <https://doi.org/10.18332/tpc/112596>.
- Awan, K.H., Hegde, R., Cheever, V.J., Carroll, W., Khan, S., Patil, S., Warnakulasuriya, S. (2018). Oral and Pharyngeal Cancer Risk Associated with Occupational Carcinogenic Substances: Systematic Review. *Head Neck*, 40(12), pp. 2724-2732. doi: 10.1002/hed.25486.
- Cancer. Net. [Em linha]. Disponível em < <https://www.cancer.net/cancer-types/oral-and-oropharyngeal-cancer/risk-factors-and-preventioncancer.net/editorial-board/>>. [Consultado em 02/06/2020].
- Chaturvedi, P., Arjun, S., Chien, C-Y, Warnakulasuriya, S. (2019), Tobacco related oral cancer. *BMJ*, 365, pp. 12142. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.12142>.
- Chen, Wantao et al. (2018) ‘M1-like tumor-associated macrophages activated by exosome-transferred THBS1 promote malignant migration in oral squamous cell carcinoma’, *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. Journal of experimental & Clinical Cancer Research*, 37(1), pp. 1–15. doi: 10.1186/s13046-018-0815-2.
- Correia D. (2017). Comparação do perfil epidemiológico do cancro oral entre uma população de Portugal e uma população do Brasil. Artigo de revisão da literatura mestrado integrado em Medicina Dentária. [Em linha]. Disponível em <<https://sigarra.up.pt>>. [Consultado em 18/04/2020].
- Coussens, L.M., Werb Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420, pp. 860–867. doi: 10.1038/nature01322
- Dutra, K.L., Longo, L., Grando, L.J., Rivero, E.R.C. (2019). Incidence of reactive hyperplastic lesions in the oral cavity: a 10-year retrospective study in Santa Catarina, Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*, 85(4), pp. 399-407. doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.03.006.
- Epstein, J.B., Guneri, P. (2009). The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.*17:79–87. doi: 10.1097/moo.0b013e32832771da.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M. *et al.* (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 136, pp. E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
- GBD 2016 Alcohol Collaborators. (2018). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 392, pp. 1015–35. doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
- Ghantous, Y., Elnaaj, A. I. (2017). Global incidence and risk factors of oral cancer. *Harefuah.* 156(10), pp. 645-649. [Em linha]. Disponível em <<http://https://europepmc.org/>>. [Consultado em 02/06/2020].
- Guidry, J.T., Birdwell, C.E., Scott, R.S. (2018). Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Oral Cancers. *Oral Dis.* 24(4): 497–508. doi: 10.1111/odi.12656.
- Hellebrekers, P., Vrisekoop, N. and Koenderman, L. (2018). Neutrophil phenotypes in health and disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 48, pp. 0–2. doi: 10.1111/eci.12943.
- Hsiao, J.R., Chang, C.C., Lee, W.T., Huang, C.C., Ou, C.Y., Tsai, S.T. et al. (2018). The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 39, pp. 778–87. doi: 10.1093/carcin/bgy053.

- Huang, Y., Zhao, J., Mao, G., Lee, G.S., Zhang, J., Bi, L. et al. (2019). Identification of novel genetic variants predisposing to familial oral squamous cell carcinomas. *Cell Discov* 5, pp. 57. <https://doi.org/10.1038/s41421-019-0126-6>.
- Instituto Português de Oncologia do Porto. Registo Oncológico 2016. [Em linha].
- Kahriman, F., Zaybak, A. (2015). Caregiver Burden and Perceived Social Support Among Caregivers of Patients with Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 16(8), pp. 3313-7. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.8.3313.
- Karmakar, S., Kar, A., Thakur, S., Rao, V.U.S. (2020). Periodontitis and oral Cancer-A striking link. *Oral Oncol*. 106, pp. 104630. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104630.
- Karpiński, T.M. (2019). Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms*, 7(1). doi: 10.3390/microorganisms7010020.
- Kashyap, B., Reddy, P.S., Nalini, P. (2012). Reactive lesions of oral cavity: a survey of 100 cases in Eluru, West Godavari district. *Contemp Clin Dent.*, 3(3), pp. 294-7. doi: 10.4103/0976-237X.103621.
- Kassianos A.P., Ioannou, M., Koutsantoni, M., Charalambous, H. (2018). The Impact of Specialized Palliative Care on Cancer Patients' Health-Related Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Support Care Cancer*, 26(1), pp. 61-79. doi: 10.1007/s00520-017-3895-1.
- Katz, J., Onate, M.D., Pauley, K.M., Bhattacharyya, I., Cha, S. (2011). Presence of Porphyromonas gingivalis in gingival squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Sci.*, 3(4), pp. 209–215. doi: 10.4248/IJOS11075.
- Kawakita, D., Matsuo, K. (2017). Alcohol and Head and Neck Cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 36(3), pp. 425-434. doi: 10.1007/s10555-017-9690-0.
- Kim, J., Bae, J.S. (2016). Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators Inflamm*. 2016, pp. 6058147. doi:10.1155/2016/6058147
- Korzeniewski, N., Spardy, N., Duensing, A., Duensing, S. (2011). Genomic instability and cancer: lessons learned from human papillomaviruses. *Cancer Lett.*, 305, pp. 113–22. doi: 10.1016/j.canlet.2010.10.013.
- Leliefeld, P.H.C., Pillay, J., Vrisekoop, N., et al. (2018). Differential antibacterial control by neutrophil subsets. *Blood Adv*. 2(11), pp. 1344-1355. doi:10.1182/bloodadvances.2017015578
- Lewandowska, A. M., Rudzki, M., Rudzki, S., Lewandowski, T., Laskowska, B. (2019). Environmental Risk Factors for Cancer - Review Paper. *Ann Agric Environ Med*, 22;26(1), pp. 1-7. doi: 10.26444/aaem/94299.
- Lewis, C.E. e Pollard, J. W. (2006). Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Research*, 66(2), pp. 605–612. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4005.
- Li, Z., Liu, F.Y., Kirkwood, K.L. (2020). The p38/MKP-1 signaling axis in oral cancer: Impact of tumor-associated macrophages. *Oral Oncology* (103), pp. 104591. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104591.
- Mattiuzzi, C., Lippi, G. (2019). Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*, 9(4), pp. 217-222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001.
- Melo, A.R., Pires, S.M.S., Ribeiro, C.F., Albuquerque Júnior, R.L.C., Melo, A.U.C. (2013). Prevalência de lesões bucais diagnosticadas no laboratório de patologia bucal da Universidade Tiradentes (2002-2010) / Prevalence of oral lesions diagnosed in oral pathology laboratory of Tiradentes University (2002-2010). *Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac*; 13(2), pp. 109-114.
- Murata M. (2018). Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med.*, 23(1), pp. 50. doi:10.1186/s12199-018-0740-1.
- Newman, T.M., Krishnan, L.P., Lee, J., Guy R Adami, G.R. (2019). Microbiomic differences at cancer-prone oral mucosa sites with marijuana usage. *Sci Rep* 9, pp. 12697. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48768-z>.
- Organização Mundial de Saúde [Em linha]. Disponível em < <https://www.who.int/cancer/>>. [Consultado em 05/05/2020].

- Ortiz, A.P., González, D., Ramos, J., Muñoz, C., Reyes, J.C., Pérez, C.M. (2018). Association of marijuana use with oral HPV infection and periodontitis among Hispanic adults: Implications for oral cancer prevention. *J Periodontol.* 89(5), pp. 540-548. doi:10.1002/JPER.17-0372.
- Patel, K.R., Vajaria, B.N., Singh, R.D., Begum, R., Patel, P.S. (2018). Clinical Implications of p53 Alterations in Oral Cancer Progression: A Review from India. *Exp Oncol*, 40(1), pp. 10-18. doi: 10.31768/2312-8852.2018.40(1):10-18.
- Peltanova, B., Raudenska, M. and Masarik, M. (2019). Effect of tumor microenvironment on pathogenesis of the head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Molecular Cancer. Molecular Cancer*, 18(1), pp. 1–24. doi: 10.1186/s12943-019-0983-5.
- Pöschl, G. and Seitz, H. K. (2004). Alcohol and cancer. *Alcohol and Alcoholism*, 39(3), pp. 155–165. doi: 10.1093/alcalc/agh057.
- Ren Z-H., Hu C-Y., He, H-R., Li, Y-J., Lyu, J. (2020). Global and Regional Burdens of Oral Cancer From 1990 to 2017: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cancer Commun (Lond)*, 40(2-3), pp. 81-92. doi: 10.1002/cac2.12009.
- Richardson, D.B., Cardis, E., Daniels R.D., Gillies, M., Haylock, R. Leuraud, K., Laurier, D., Moissonnier, M., Schubauer-Berigan, M.K., Thierry-Chef, I., Kesminiene, A. (2018). Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiology*, 29(1), pp. 31-40. doi: 10.1097/EDE.0000000000000761.
- Rijkschroeff, P., Jansen, I.D., van der Weijden, F.A., Keijser, B.J., Loos, B.G., Nicu, E.A. (2016). Oral polymorphonuclear neutrophil characteristics in relation to oral health: a cross-sectional, observational clinical study. *Int J Oral Sci.* 8(3), pp. 191-198. doi:10.1038/ijos.2016.23
- Rijkschroeff, P., Loos, B. G. and Nicu, E. A. (2018). Oral Polymorphonuclear Neutrophil Contributes to Oral Health. *Current Oral Health Reports*, 5(4), pp. 211–220. doi: 10.1007/s40496-018-0199-6.
- Sakamoto, H., Naito, H., Ohta, Y., Tanakna, R., Maeda, N., Sasaki, J., Nord. C.E. (1999). Isolation of bacteria from cervical lymph nodes in patients with oral cancer. *Arch. Oral Biol.*, 44(10), pp. 789–793. doi: 10.1016/S0003-9969(99)00079-5.
- Saúde Oral. [Em linha]. Disponível em <[http:// www.saudeoral.pt/medicos-dentistas/](http://www.saudeoral.pt/medicos-dentistas/)>. [Consultado em 20/04/2020].
- Scheff, N.N., Ye, Y., Bhattacharya, A., *et al.* (2017). Tumor necrosis factor alpha secreted from oral squamous cell carcinoma contributes to cancer pain and associated inflammation. *Pain.* 158(12), pp. 2396-2409. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001044
- Schmieder, A., Michel, J., Schönhaar, K., Goerdts, S., Schledzewski, K. (2012). Differentiation and gene expression profile of tumor-associated macrophages. *Semin Cancer Biol.* 22(4), pp. 289-297. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.02.002
- Schultze, J.L., Schmidt, S.V. (2015). Molecular features of macrophage activation. *Seminars in Immunology.* 27(6), pp. 416–423. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.009.
- Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Galbete, C., Hoffmann, G. (2017). Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta- analysis. *Nutrients*, 26;9(10), pp. 1063. doi: 10.3390/nu9101063.
- Sequeira T, Monteiro E, Carvalho L, Silveira A. (2017). 10-Year Experience: Routine Assessment of Health-Related Quality of Life in Head & Neck Cancer Patients. *Glob J Otolaryngol* 12(2). doi: 10.19080/GJO.2017.12.555835
- Shivappa, N., Hébert, J.R., Rosato, V., Garavello, W., Serraino, D., La Vecchia, C. (2017) Inflammatory potential of diet and risk of oral and pharyngeal cancer in a large case-control study from Italy. *Int J Cancer.* 141(3), pp. 471-479. doi:10.1002/ijc.30711
- Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A. (2013). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 63, pp. 11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
- Silva, J. C., Silveira, A., Sacau, A, Monteiro, E., Sequeira, T. (2019). Head and Neck Cancer Early Identification of Malnutrition High Risk Patients and Quality of Life Optimization. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 8, pp. 204-216. doi.org/10.4236/ijohns.2019.86023.

- Silveira, A., Monteiro, E., Sequeira, T. (2018). Head and Neck cancer - improving Patient Reported Outcomes Measures for clinical practice. *Curr. Treat. Options in Oncol.*, 19:59 doi: 10.1007/s11864-018-0578-1
- Silvestre-Roig, C., Hidalgo, A., Soehnlein, O. (2016). Neutrophil heterogeneity: Implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood*, 127(18), pp. 2173–2181. doi: 10.1182/blood-2016-01-688887.
- Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Thakkannavar, S. S., Pujari, V. B. (2019). Inflammation and cancer. *Annals of African medicine*, 18(3), pp. 121–126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18.
- Sousa, S., Brion, R., Lintunen, M. *et al.* (2015). Human breast cancer cells educate macrophages toward the M2 activation status. *Breast Cancer Res* 17, pp. 101. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0621-0>
- Tavares, C., Guimarães, J., Lopes, O., Felino, A., Coimbra, F. (2016). Epidemiological profile of malignant oral cancers in a population of northern Portugal. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 57(4), pp. 229-35. doi.org/10.1016/j.rpemd.2016.10.145.
- Van Overmeire, E., Laoui, D., Keirse, J., Van Ginderachter, J.A., Sarukhan, A. (2014). Mechanisms driving macrophage diversity and specialization in distinct tumor microenvironments and parallelisms with other tissues. *Front Immunol*.5, pp. 127. doi:10.3389/fimmu.2014.00127
- Varoni, E.M., Lodi, G., Iriti, M. (2015). Phytochemicals in Wine: Oral Cancer Risk in a Light Drinking Perspective. *Int J Mol Sci*. 16(8), pp. 17029–17047. doi: 10.3390/ijms160817029.
- Varshney, P. K., Agrawal, N. e Bariar, L. M. (2003). Tobacco and alcohol consumption in relation to oral cancer. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 55(1), pp. 25–28. doi: 10.1007/BF02968748.
- Vergara, D., Simeone, P., Damato, M., Maffia, M., Lanuti, P., Trerotola, M. (2019). The Cancer Microbiota: EMT and Inflammation as Shared Molecular Mechanisms Associated with Plasticity and Progression. *J Oncol*, pp. 1-16. doi.org/10.1155/2019/1253727.
- Vidyanath, S., Shameena, P.M., Johns, D.A., Shivashankar, V.Y., Sudha, S., Varma, S. (2015). Reactive hyperplastic lesions of the oral cavity: a survey of 295 cases at a Tertiary Health Institution in Kerala. *J Oral Maxillofac Pathol*, 19, (3), pp. 330-4. doi: 10.4103/0973-029X.174614.
- Xiao M, Zhang J, Chen W, Chen W. (2018). M1-like tumor-associated macrophages activated by exosome-transferred THBS1 promote malignant migration in oral squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 37(1), pp. 143. 9. doi:10.1186/s13046-018-0815-2
- Zhang, W-L., Wang, S-S., Wang, H-F., Tang, Y-L., Tang, Y-L., Liang, X-H. (2019). Who Is Who in Oral Cancer? *Exp Cell Res*, 15;384(2), pp. 111634. doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111634.
- Zhang, Y., Wang, X., Li, H., Ni, C., Du, Z., Yan, F. (2018). Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 99, pp. 883–893. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.146.
- Zhao, H., Chu, M., Huang, Z., Yang, X., Ran, S., Hu, B., Zhang, C., 4, Liang, J. (2017). Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Sci Rep* 7, pp. 11773. doi.org/10.1038/s41598-017-11779-9.

ANEXOS

I. Proposta de Tema



UNIVERSIDADE
FERNANDO PESSOA

RECEBIDO NA SEC. GERAL EM: / /

PELO(A) FUNCIONÁRIO(A):

REGISTO SEC. FAC. Nº:

PROPOSTA DE TRABALHO FINAL

EXMO(A). SR(A)., DIRETOR(A) DE FACULDADE,

NOME: Gonçalo Joao Duarte Sousa, Nº. ALUNO(A): 33421

CURSO: Medicina Dentária, DO ANO, NO ANO LETIVO: 2005 / 2020

TEM APRESENTAR UMA PROPOSTA DE TRABALHO FINAL CUJO O TEMA É: Patologia Inflamatória da Cavidade Oral: relevância na oncogénese Oral

AS PALAVRAS-CHAVE PARA POSTERIOR PESQUISA DO TRABALHO^[1], QUANDO APLICÁVEL, SÃO (SEPARADAS POR ";"): "Inflamação"; "cavidade oral"; "oncogénese"; "epidemiologia"; "factores de risco"

ORIENTADO PELO(A) DOCENTE (NOME / Nº DOC. IDENTIFICAÇÃO [BVCC])^[2]: Augusta Silveira (10713730), Teresa Sequeira (7279338)

PRETENDO APENAS REALIZAR PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.

PRETENDO REALIZAR PESQUISAS / INQUÉRITOS / RECOLHA DE DADOS. EM ANEXO SEGUE A DOCUMENTAÇÃO A APRESENTAR À COMISSÃO DE ÉTICA DA UFP.

DATA: 21, 05, 2020

Gonçalo Sousa

ASSINATURA DO(A) ALUNO(A)

DECLARAÇÃO DO(A) DOCENTE ORIENTADOR(A)

EU, Augusta Silveira & Teresa Sequeira

DECLARO QUE ACEITO ORIENTAR O(A) ALUNO(A) ACIMA IDENTIFICADO, NA ELABORAÇÃO DO TRABALHO FINAL PROPOSTO.

DATA: 21, 05, 2020

[Handwritten signatures]

ASSINATURA DO(A) ORIENTADOR(A)

[1] DADOS PARA PESQUISA NA PLATAFORMA RENATES REGISTO NACIONAL DE TESES E DISSERTAÇÕES.

[2] DADOS OBRIGATORIOS PARA INSERÇÃO NA PLATAFORMA RENATES REGISTO NACIONAL DE TESES E DISSERTAÇÕES.

II. Aprovação do Orientador e Co-orientador para entrega



UNIVERSIDADE
FERNANDO PESSOA

PARECER DO TRABALHO FINAL DO CURSO

N.ºS
DO (NOME / N.º DOC. IDENTIFICAÇÃO (BUCC))¹ Augusta Silveira (10713730) & Terese Pequeno (7279338)

ORIENTADOR(A) DO TRABALHO FINAL DE CURSO SUBORDINADO AO TEMA Patologia Inflamatória da Cavidade Oral: Relevância na Oncogênese Oral

DO(A) ALUNO(A) Gonçalo Dimas Duarte e Sousa

DO CURSO Mestrado Integrado em Medicina Dentária

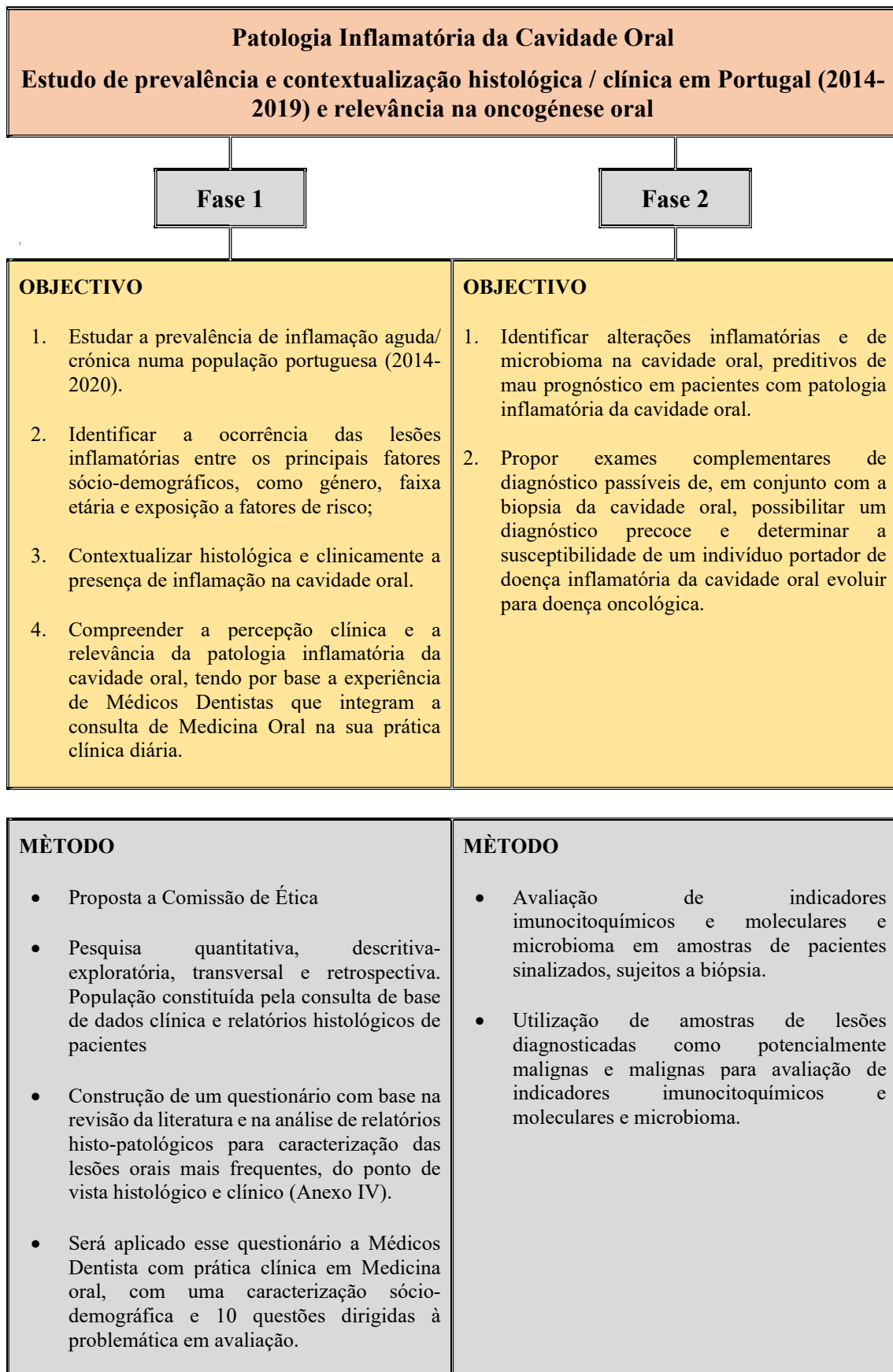
CONSIDERO O TRABALHO APTO, PARA SER SUBMETIDO À AVALIAÇÃO PÚBLICA POR PARTE DO JÚRI.

AS PALAVRAS-CHAVE PARA POSTERIOR PESQUISA DO TRABALHO², QUANDO APLICÁVEL, SÃO (SEPARADAS POR ";") "Oncologia Oral"; "Inflamação"; "fatores de risco"; "Epidemiologia"; "Micro-ambiente tumoral"

DATA 14, 06, 2020

O(A) DOCENTE ORIENTADOR(A)

III. Plano de Investigação- fluxograma



IV. Inquérito a Médicos Dentistas e consentimentos

Patologia Inflamatória da Cavidade Oral: Percepção clínica e relevância na oncogénese oral

O presente estudo integra um projeto desenvolvido pela Prof. Doutora Augusta Silveira, Prof. Doutora Maria Inês Guimarães e Prof. Doutora Teresa Sequeira, docentes da Universidade Fernando Pessoa, que integra o aluno do 5º Ano Mestrado Integrado em Medicina Dentária: Gonçalo Dinis Duarte e Sousa e tem como objetivo compreender a percepção clínica e a relevância da patologia inflamatória da cavidade oral, tendo por base a experiência de Médicos Dentistas que integram a consulta de Medicina Oral na sua prática clínica diária.

Gostaríamos de poder contar com a sua colaboração.

As questões que se seguem deverão ser respondidas apenas por pessoas que sejam maiores de idade. A participação é voluntária e os dados fornecidos serão tratados de forma confidencial e anónima. O acesso aos dados recolhidos só é possível pelos investigadores envolvidos.

Solicitamos a sua colaboração através do preenchimento do questionário que se segue. Sublinhamos que não existem respostas certas ou erradas e que elas apenas se referem à sua experiência clínica.

Variáveis Sociodemográficas

- Género
- Idade
- Ano de conclusão da licenciatura
- Anos de experiência em Medicina oral

Questão 1

Qual a percentagem de tempo que dedica à prática clínica de Medicina Oral?

- Menos de 25% da minha prática clínica
- Entre 25-50% da minha prática clínica
- Mais de 50% da minha prática clínica

- Prática clínica exclusiva em Medicina Oral

Questão 2

Que tipo de biópsia realiza com maior frequência?

- Excisional
- Incisional
- Outra

Questão 3

A informação que recebe do relatório histo-patológico é concordante com o seu diagnóstico provisório prévio?

- Sempre
- Muito frequentemente
- Pouco frequentemente
- Nunca

Questão 4

A informação que consta do relatório histo-patológico é suficiente para estabelecer um plano de tratamento adequado?

- Sempre
- Muito frequentemente
- Pouco frequentemente
- Nunca

Questão 5

Com que frequência esses relatórios descrevem uma lesão de natureza inflamatória?

- Sempre
- Muito frequentemente
- Pouco frequentemente
- Nunca

Questão 6

Qual o tipo de inflamação mais vezes descrito no relatório histo-patológico?

- Infiltrado inflamatório crônico (predomínio linfoplasmocitário)
- Infiltrado inflamatório agudo (predomínio polimorfonucleares)
- Infiltrado inflamatório crônico e agudo
- Sem inflamação

Questão 7

Considera que o processo inflamatório tem relevância na oncogênese oral?

- Sim
- Não
- Sem opinião

Questão 8

Quais as áreas anatómicas da região da cavidade oral, onde realiza biópsia com maior frequência?

Coloque por ordem de frequência.

1. Lábio superior
2. Lábio inferior
3. Língua
4. Palato duro/palato mole
5. Pavimento da boca
6. Mucosa jugal
7. Trígono retromolar
8. Gengiva
9. Fundo de vestibulo
10. Úvula
11. Pilar amigdalino
12. Orofaringe

Questão 9

Quais as lesões histológicas mais frequentemente descritas no relatório histo-patológico?

Coloque por ordem de frequência.

1. Ectasia vascular/ hiperemia/ inflamação
2. Edema intracelular/ intercelular
3. Exocitose
4. Acantose(hiperplasia epidérmica)
5. Hipoplasia/ Atrofia
6. Lesão polipóide
7. Hiperqueratose/ Disqueratose
8. Hipergranulose
9. Densificação fibrocolagenosa (fibrose)
10. Necrose
11. Apoptose
12. Outras

Questão 10

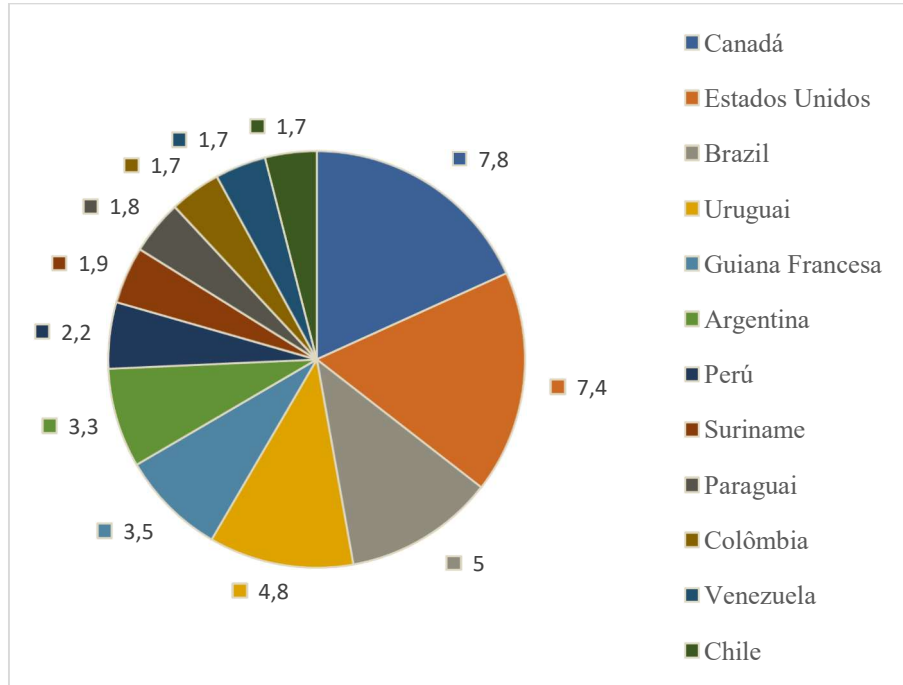
Quais as conclusões mais frequentemente descritas no relatório histo-patológico?

Coloque por ordem de frequência.

1. Hiperplasia epitelial
2. Lesão ulcerativa
3. Liquen plano/ reação liquenóide
4. Fibroma
5. Papiloma
6. Granuloma
7. Queratose
8. Mucocele
9. Lesão displásica
10. Carcinoma espinocelular
11. Inconclusivo
12. Outras

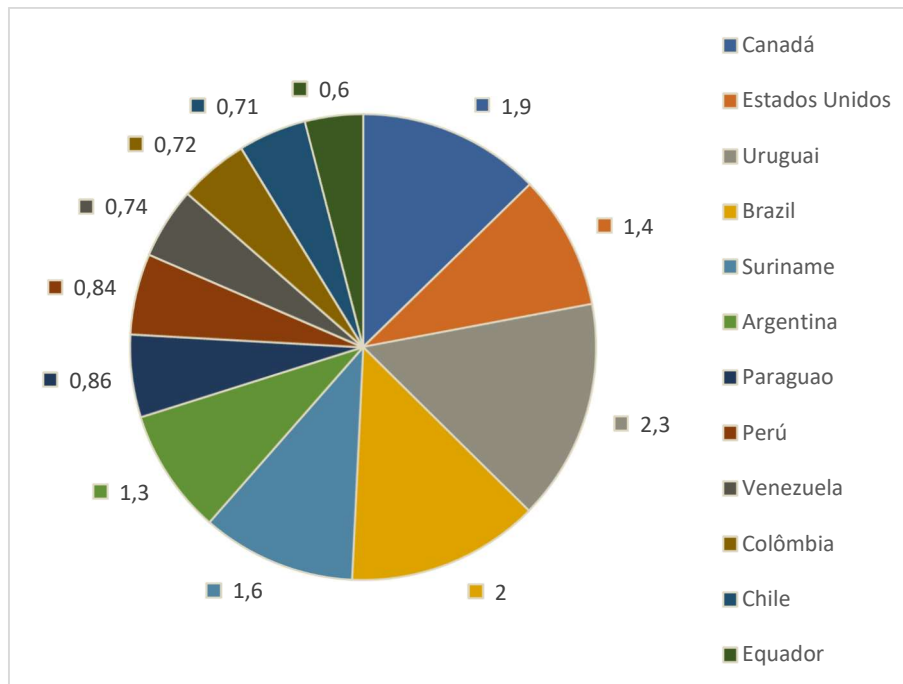
V. Gráficos: Taxas de Mortalidade e Incidência nos 3 continentes (África América e Ásia)

Taxa de Incidência na América, no ano de 2018



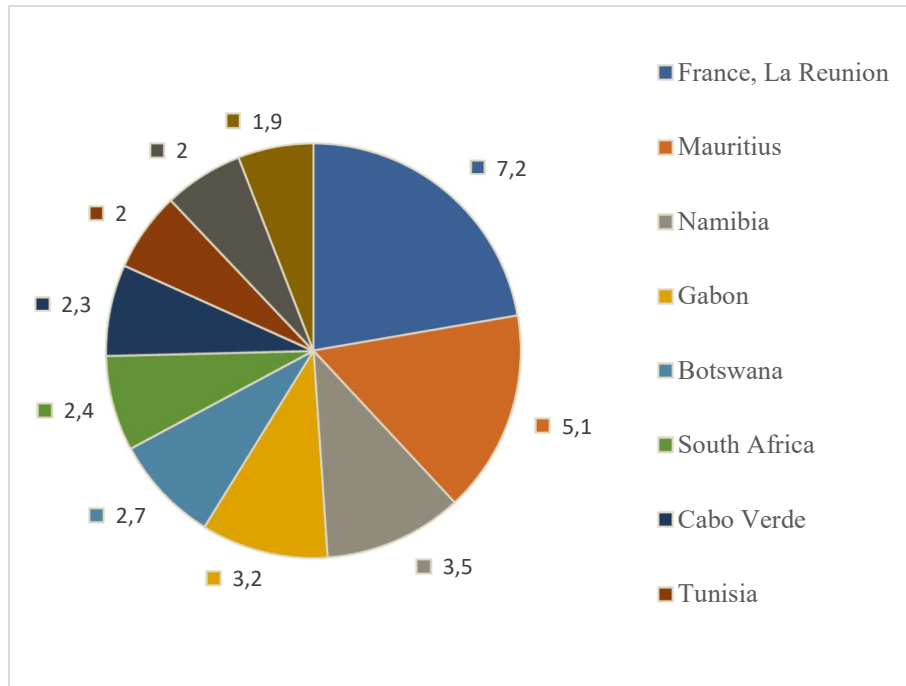
Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018)

Taxa de Mortalidade na América, no ano de 2018



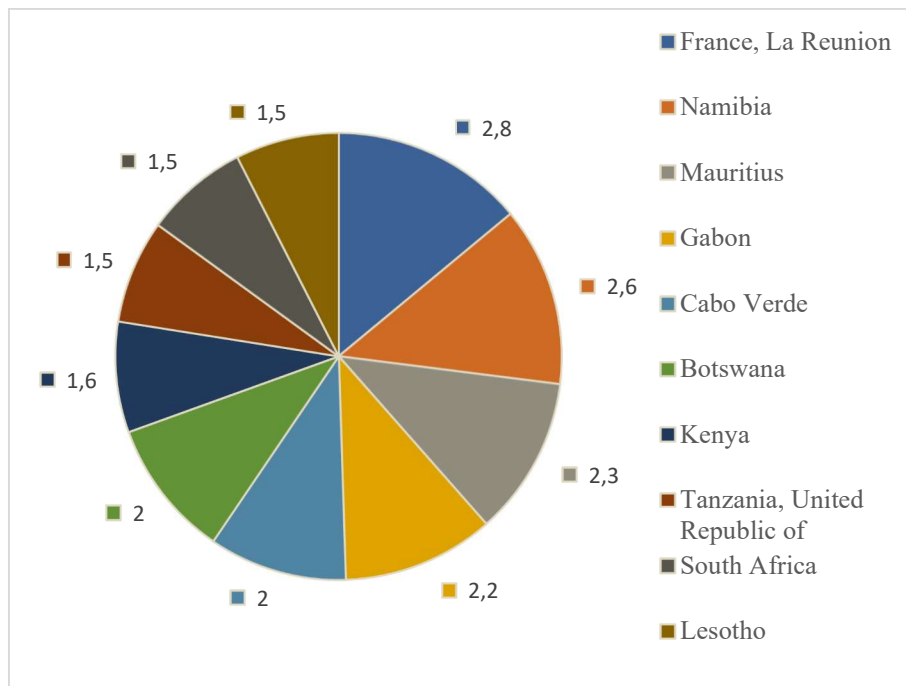
Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018)

Taxa de Incidência em África, no ano de 2018



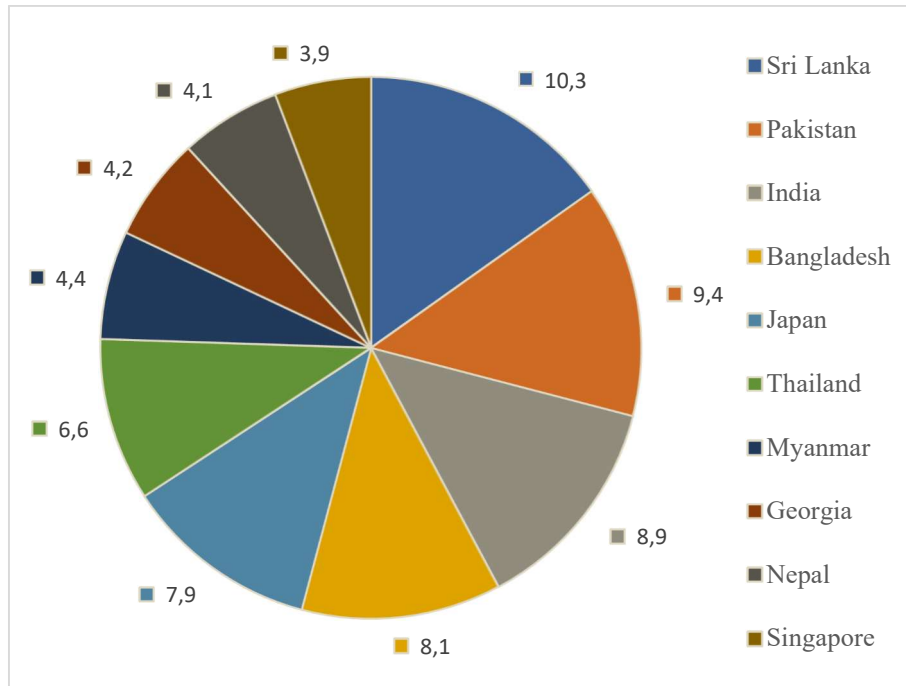
Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018)

Taxa de Mortalidade em África, no ano de 2018



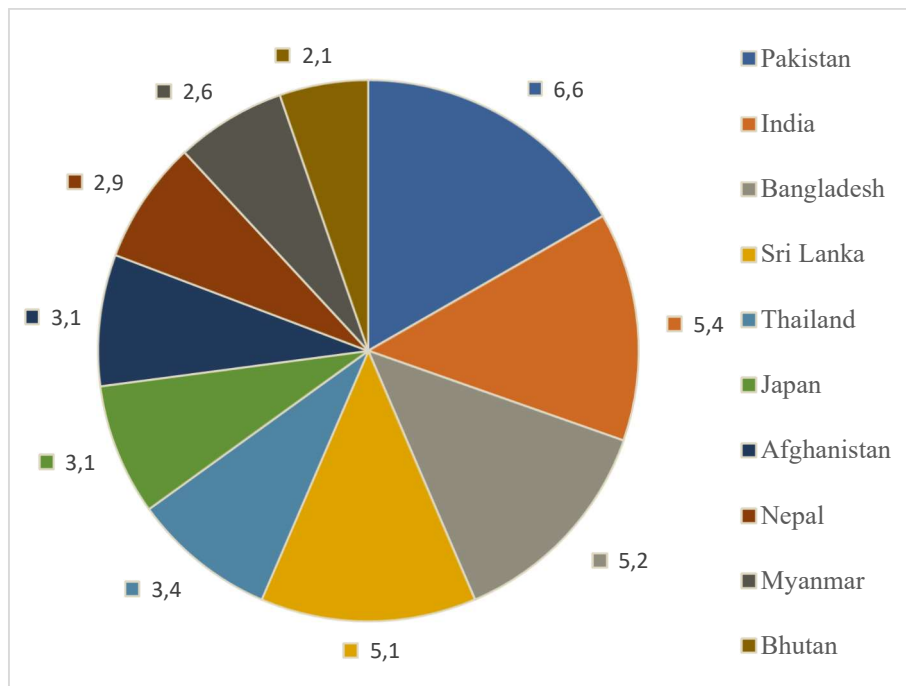
Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018)

Taxa de Incidência na Ásia, no ano de 2018



Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018)

Taxa de Mortalidade na Ásia, no ano de 2018



Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018)