

Considerações sobre neoplasias malignas, com ênfase para o câncer bucal

Considerations about maligns neoplasm with emphasis on oral cancer

Gildo Matheus

Livre-Docente em Patologia/UNESP
e professor na FAI

Resumo

A partir da conceituação das neoplasias malignas o autor enfoca sua provável etiologia com destaque especial para as teorias mais recentes sobre o assunto e faz referências aos principais mecanismos patogênicos relacionados ao desenvolvimento dos cânceres em geral. Apresenta dados epidemiológicos atualizados sobre o câncer em geral e sobre o câncer de boca, discorrendo sobre sua provável patogenia, à luz de recentes descobertas. Compara a incidência de câncer bucal no Brasil, com a de países desenvolvidos e, após descrever o aspecto histopatológico dos cânceres de maior incidência na cavidade bucal, aborda suas principais terapêuticas, fazendo referência tanto aos tratamentos convencionais quanto a terapêuticas sofisticadas, algumas das quais ainda pouco conhecidas. Ao final, conclui que a curva de mortalidade por neoplasias malignas, no Brasil, é semelhante a dos principais países desenvolvidos e que a incidência do câncer bucal, no Brasil, é muito elevada em relação a esses mesmos países. Conclui, ainda, que o crescimento dos índices de óbitos por câncer é um fenômeno universal, relacionado a maior longevidade das populações, que permanecem por mais tempo expostas aos fatores de risco. Ainda, com base nas últimas projeções do INCA (2001) sugere, para os próximos anos, diminuição do índice de incidência de câncer bucal como resultado de amplas campanhas de esclarecimento que levaram à diminuição do número de tabagistas em nosso país.

Palavras-chave: Neoplasias malignas - Câncer bucal - Etiopatogenia – Métodos terapêuticos

Abstract

From concept of maligns neoplasm the author focuses his probable etiology with special focus in the most recent theories about the subject and makes references to the main mechanisms related pathogenic to development of cancers, in general. The author introduces up-to-date epidemiological data the cancer in general and about mouth cancer, discoursing over its probable pathogenesis under the view of recent investigation. Oral malign neoplasm incidence in Brazil is compared with the incidence of other develops countries and, after describing histology aspect of cancers of bigger incidence in oral cavity, shows their main therapeutics, referring so as the conventional treatments as the sophisticated therapeutics, some of which are still little well-known. In the end the author concludes that the mortality curve by malign neoplasm in Brazil is similar to of the main developed countries and that the incidence



of the oral cancer in Brazil is high elevated regarding which these same countries. The authors concludes, yet, that the growth of deaths indices of cancer is a universal phenomenon related to largest longevity of the populations which remain for more time exposed to the risk factors. Still, based upon in Inca's Last Projections (2001) it is suggested next years, the decrease of oral cancer incidence index as results of wide campaigns of education that lead to the decrease of the number of smokers in our country.

Key words: Malign neoplasm - Oral cancer - Pathogenic - Therapeutics methods

Introdução

Muito embora os profissionais da área de saúde saibam o significado da palavra neoplasia tem sido, até a presente data, bastante difícil desenvolver uma significação precisa que defina, em poucas palavras, um fenômeno biológico de tão alta complexidade como o que envolve esta patologia. As neoplasias são consideradas como uma proliferação descontrolada e as células que as constituem são diferentes das células normais não só morfologicamente, como também na sua estrutura bioquímica, de modo que suas propriedades tintoriais ficam alteradas; além do que, o arranjo das células torna-se diferente, resultando num tecido que pode ser, quando muito, semelhante a um tecido pré-existente sem, contudo, reproduzi-lo.

A semelhança morfológica e estrutural das neoplasias com células ou tecidos dos quais hipoteticamente se originam, permite diagnóstico específico sobre a gênese e o comportamento de determinadas neoplasias o que possibilita, com base na sua evolução, enquadrá-las como neoplasias benignas ou malignas. As neoplasias malignas têm crescimento autônomo e indefinido, demonstrando independência de leis biológicas que regem o desenvolvimento e crescimento dos tecidos.

Por convenção, a massa de células neoplásicas é conhecida como tumor; esta derivação latina originalmente muito abrangente tem sido utilizada para descrever qualquer aumento volumétrico, embora atualmente, este uso literal tenda a ser abandonado. O termo câncer deriva do grego **karkinos** (caranguejo) empregado na antiguidade por Galeno (138-201. DC), universalizou-se sendo freqüentemente utilizado na linguagem leiga como sinônimo de qualquer neoplasia maligna. No entanto, o termo genérico câncer nem sempre é adequado do ponto de vista profissional já que não contribui com nenhuma informação sobre o provável comportamento biológico de uma neoplasia maligna. A despeito destes fatos é comum a sua utilização não só por alguns profissionais como até por livros didáticos de autores consagrados, o que tem favorecido a sua perpetuação na literatura.

Na realidade o câncer não é uma doença recente, tendo sido relatado a partir de achados pré-históricos e escritos antigos do Egito, Índia, Babilônia e Grécia. Contudo, a maior longevidade dos tempos modernos aumenta a população de risco. Também, profundas modificações do meio ambiente, dos hábitos alimentares e até a liberação sexual parecem ser responsáveis pelo aumento da incidência de alguns tipos de neoplasias. No que se refere ao aumento da longevidade deve-se considerar que pessoas de gerações anteriores não viviam tempo suficiente para desenvolverem muitas neoplasias malignas típicas de idade avançada, como o câncer de próstata, pâncreas, rins, entre outros. As alterações do meio ambiente trouxeram no seu bojo o desequilíbrio ecológico, a poluição generalizada inclusive com o uso indiscriminado de substâncias tóxicas e a destruição da camada de ozônio. Este último fato propiciou a intensificação dos efeitos nocivos da radiação ultravioleta que provoca mutagênese e tem efeito carcinogênico, favorecendo o aumento da incidência



de cânceres de pele como o carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular e os melanomas.

Por sua vez, o crescimento industrial, especialmente a indústria de alimentos, utiliza substâncias cancerígenas em larga escala tais como antioxidantes, corantes, estabilizantes, nitrosaminas, nitritos e nitratos. Mesmo alimentos frescos como frutas, verduras e legumes, consumidos no Brasil, apresentam alta contaminação por agrotóxicos, muitos dos quais, comprovadamente, cancerígenos. A indústria tabagista contribui com centenas de substâncias cancerígenas, destacando-se os hidrocarbonetos policíclicos, o benzopireno e o alcatrão, que contribuem para o aumento da incidência de câncer de boca, laringe, pulmão e bexiga (Montenegro e Franco, 1995).

A mudança de costumes, como a liberação sexual e a negligência preventiva, tem contribuído para o aumento da incidência de câncer, especialmente daqueles transmitidos por vírus como o Papilomavírus Humano (HPV), o vírus da Hepatite B, com aumento da incidência do carcinoma cervical, de vulva, pênis, região anal e perianal, condiloma acuminado, do carcinoma primário de fígado além é claro, da AIDS que predis põem ao aparecimento do sarcoma de Kaposi.

Neste contexto é importante frisar que, epidemiologicamente, o câncer constitui a segunda causa mais comum de morte (depois da doença cardíaca isquêmica) na maioria dos países, contribuindo assim, para aproximadamente 23% da taxa total de mortalidade (Stevens e Lowe, 1998), no planeta terra.

As neoplasias malignas podem acometer quase todos os tecidos ou órgãos, sendo que há uma associação entre a incidência, o tipo de câncer e a idade. Na infância as neoplasias malignas constituem-se em um grupo pequeno caracterizado, principalmente, por leucemias e lesões que se assemelham a tecidos embrionários. Nos adultos jovens, as neoplasias são raras e estão representadas principalmente por cânceres ósseos, por linfomas e por tumores de células germinativas. Na vida adulta e na velhice tem sido observado aumento da incidência de ampla variedade de neoplasias epiteliais, provavelmente como resultado dos efeitos cumulativos dos processos de múltiplas etapas na indução das neoplasias (Perussi et al, 2002). Segundo Neville (1998), aproximadamente um em cada três americanos vivos deverá desenvolver algum tipo de neoplasia maligna sendo que nos Estados Unidos, superpotência mundial científica, são relatados, aproximadamente, 700.000 novos casos de câncer anualmente (Bonzanini Neto e Mansini, 2001) causando 1400 mortes, diariamente. No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2001 projetava-se a ocorrência de 305 330 novos casos de cânceres com 117.550 óbitos. Para 2002, a projeção do INCA situava na casa de 337.535 novos casos de câncer com 122.600 óbitos e para 2003 a projeção apontava para 402.190 novos casos de câncer com 126.960 óbitos (INCA, 2003). Assim, dada à abrangência do assunto e a impossibilidade de focar em um só trabalho a multiplicidade de tipos de cânceres e tecidos ou órgãos atingidos, somado ao fato de que os princípios biológicos gerais que regem tal enfermidade são semelhantes em qualquer território orgânico, é nosso propósito ter como enfoque principal à cavidade bucal, por ser ela também susceptível de sediar neoplasias diversas.

Considerações gerais sobre câncer bucal

O câncer bucal apresenta alta incidência e estima-se que, aproximadamente, 7% do total da população mundial esteja acometida. Nos Estados Unidos o câncer bucal corresponde a menos de 3% (três por cento) de todos os cânceres, sendo o sexto mais comum em homens e o décimo segundo mais freqüente, em



mulheres. Na população branca é uma das vinte e cinco lesões bucais mais detectadas, com aproximadamente 21.0000 (vinte e um mil) novos casos diagnosticados anualmente dos quais pouco mais de 6.000 (seis mil) vão a óbito. O risco de aparecimento de carcinoma bucal aumenta com a idade, especialmente em homens leucodermas cuja maior incidência acontece após os 65 (sessenta e cinco anos). A incidência nas mulheres é muito menor que nos homens, na proporção de um para três (1:3). O Brasil, com aproximadamente 5% (cinco por cento) do total geral de casos de cânceres localizados na região bucal, ocupa o quarto lugar na incidência mundial (Boraks, 2001). Os registros mostram que o câncer bucal está entre as 10 (dez) neoplasias malignas mais freqüentes em ambos os sexos, sendo mais comum no sexo masculino também na proporção de 3:1, tendendo a igualar-se em futuro próximo, já que as mulheres vêm se submetendo, gradativamente, aos agentes co-cancerígenos, especialmente ao fumo e ao álcool (Marucci, 2003).

A maioria (94 a 96%) dos cânceres bucais está, histopatologicamente, classificada como carcinomas espinocelulares ou epidermóides. Os restantes correspondem a sarcomas, neoplasias metastáticas, linfomas e leucemias que ocorrem em pessoas na faixa etária acima de quarenta anos. É mais incidente no lábio inferior, sexo masculino, atingindo uma faixa etária ampla que vai dos vinte e cinco aos setenta e cinco anos, com pico de incidência em torno de sessenta e quatro anos. Segue-se o assoalho de boca, a língua, rebordo alveolar inferior, palato, orofaringe e rebordo alveolar superior.

Etiopatogenia

A causa dos carcinomas bucais assim como das demais neoplasias malignas que acometem outras partes do organismo não estão claramente definidas. Sabe-se, no entanto, que a carcinogênese está relacionada com diversos fatores que podem ser extrínsecos e intrínsecos. Na etiologia do câncer de boca ganha relevância o uso de fumo e de álcool. Segundo dados recentes, um único cigarro contém 4.700 substâncias químicas, muitas das quais comprovadamente cancerígenas. Assim, o risco de surgir um câncer de boca, laringe ou pulmão em uma pessoa que fume três cigarros por dia é quatro vezes maior do que em um não fumante. Para quem consome um maço diariamente, a probabilidade de desenvolver câncer, nos locais acima mencionados, é vinte e quatro vezes maior. No Brasil existem trinta milhões de fumantes e muito embora 78% (setenta e oito por cento) deles tenha a intenção de deixar o vício, menos de 5% (cinco) consegue fazê-lo porque embora a nicotina não seja carcinogênica é ela que causa dependência; dependência esta comparável à da heroína (Pastore, 2003).

Por outro lado, o álcool por si só não produz câncer bucal (INCA, 2003). Contudo, o álcool consumido cronicamente potencializa outros fatores etiológicos, especialmente o tabaco, (Lopes et al, 2001) aumentando em até 25 vezes o risco de câncer bucal. Como a maioria dos grandes bebedores é também grande fumante, temos aí a somatória perfeita na etiologia das neoplasias malignas de boca. Além disso, estudos demonstram que quem fuma cachimbo ou charuto tem aumentada a probabilidade de aparecimento de câncer bucal, em relação a quem fuma cigarros (Reis et al, 2002). O uso de tabaco na forma de tabletes, costume muito popular entre **cowboys** e peões de rodeios, também aumenta o risco de câncer bucal, especialmente nas regiões da boca onde o usuário costuma **descansar** o tabaco mascado.

Especificamente com relação ao câncer de lábio inferior, além dos efeitos do tabaco e do álcool, devemos acrescentar o trauma mecânico (descamação constante) ocasionado pelo hábito de colocar o cigarro sempre no mesmo local, o que leva ao aquecimento da região com conseqüente descamação.



Ainda, deve-se ter em conta que sobre o lábio inferior incidem diretamente os raios solares e pessoas expostas ao sol cronicamente, sofrem a ação da radiação ultravioleta sendo que o excesso de exposição aos raios UVB pode modificar o DNA celular, alterando o mecanismo de divisão mitótica levando a mutagênese, iniciando assim a neoplasia (Brasileiro Filho, 2004).

Agem como fatores carcinogênicos coadjuvantes de lábio inferior os agrotóxicos e pesticidas em geral, nos trabalhadores do campo, e os efeitos deletérios do cloreto de sódio (sal) e raios ultravioleta nos pescadores, em alto mar.

Sabe-se que, além dos raios ultravioleta (UV), a radiação X diminui a atividade imunológica do organismo e leva à anormalidade do material cromossômico. Por esta razão, pacientes submetidos à radioterapia da cabeça e pescoço, tem aumentado o risco de desenvolver nova lesão neoplásica maligna primária dependendo, evidentemente, da dose de radiação recebida.

Também a deficiência de ferro na forma crônica e grave eleva o risco de aparecimento de carcinomas espinocelulares de esôfago, laringe e região posterior da boca. Na deficiência de vitamina A, ocorre hiperqueratinização da pele e mucosas e tem sido sugerido que esta vitamina desempenha um papel protetor ou preventivo contra o aparecimento de lesões cancerizáveis de boca, como é o caso das leucoplasias (Cotran et al, 1996).

Os vírus oncogênicos como o retrovírus, adenovírus, o vírus do herpes simples tipo II (HSV) e o papilomavírus humano (HPV) parecem estar relacionados não só com carcinomas bucais, como também de faringe, laringe, esôfago, colo uterino, vulva e pênis.

A imunossupressão está relacionada com o aparecimento de neoplasias malignas, inclusive bucais. Acredita-se que sem ataque e vigilância efetivos, as células malignas constantemente formadas, não são destruídas em estágio inicial. Por esta razão é que portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e pessoas submetidas à imunodepressão para malignidades existentes ou transplantes de órgãos, apresentam risco maior de desenvolver carcinomas espinocelulares, assim como de outras neoplasias malignas de cabeça e pescoço.

Os oncogenes e os genes supressores de tumor são componentes cromossômicos que podem ser influenciados por grande variedade de agentes etiológicos. Os genes normais ou proto-oncogenes ativados por vírus, irradiações ou carcinógenos químicos passam a produzir quantidades excessivas de material genético novo através da ampliação e supressão do gene envolvido. Por isso, os oncogenes têm relação com a iniciação e progressão de várias neoplasias malignas, inclusive as bucais. Os genes supressores de tumor permitem indiretamente a produção de tumores malignos quando se tornam inativos ou mutantes, estando também relacionados a alguns tipos de cânceres bucais.

Recentemente a quantidade de agentes cancerígenos descritos na literatura, inclusive relacionadas com o câncer de boca, tem sido ampliada e atualmente, segundo a Associação de Apoio ao Portador de Câncer (2003), são considerados fatores potencialmente cancerígenos, a exposição constante a campos eletromagnéticos incluindo fiação elétrica, televisores, computadores, fornos de microondas os quais geram campos de força que interferem sobre as enzimas, alterando a divisão mitótica; edifícios doentes considerando, como tais, grandes edifícios onde as janelas sempre fechadas permitem a geração de toxicidade que diminui a imunidade. A ventilação viciada pode ainda disseminar fungos, bactérias e ácaros, além de



conter partículas em suspensão de tonner, tinta, cola, solventes, desinfetantes, desodorizantes de ambientes, perfumes e vários outros agentes agressores de pele e mucosa; radiação ionizante como os raios X e raios gama utilizados para diagnóstico; radiação nuclear a que estão sujeitas as pessoas que residem próximo às usinas nucleares e que estão expostas a pequenas doses de radiação consideradas inofensivas, mas que tem efeito cumulativo, poluem o solo e penetram nos alimentos, sobretudo leite e seus derivados; resíduos de pesticidas e herbicidas licenciados para o uso em animais, frutas e verduras, a maioria dos quais prejudiciais à saúde, inclusive o DDT que é proibido nos Estados Unidos. Pelo menos cinquenta e cinco dessas substâncias são encontradas nos alimentos, acumulando-se no tecido adiposo dos bovinos, frangos, peixes e seres humanos; toxinas industriais que derivam de metais pesados como o chumbo, arsênico, mercúrio, cádmio que liberados pelas indústrias poluem o meio ambiente, afetando tecidos e órgãos, provocando muitas vezes, mutagênese.

A água clorada evita uma série de infecções, mas aumenta ligeiramente o risco de câncer porque sua interação, com substâncias orgânicas, pode gerar cancerígenos como clorofórmio e tricloroetileno; água fluoretada largamente utilizada e comprovadamente eficaz na redução do índice de cáries dentárias tem contestado o uso compulsório de flúor devido sua toxicidade e ação carcinogênica, mesmo em baixíssima concentração, o que levou catorze países europeus, Índia e Egito a proibirem a fluoretação da água de abastecimento. A terapia de reposição hormonal está em cheque, visto que mulheres que fazem reposição hormonal têm aumentado o risco de desenvolverem câncer, o mesmo ocorrendo com mulheres que tomam pílulas anticoncepcionais; alimentos irradiados expostos à radiação de cobalto-60 e céσιο-137 leva à formação de benzeno e formaldeído além de substâncias tóxicas desconhecidas, designadas de URPs (Unique Radiolitic products) derivadas da interação de agentes radiativos e resíduos de herbicidas, inseticidas, pesticidas, fungicidas, corantes, antibióticos, esteróides, estabilizantes e conservantes já presentes nos alimentos (especialmente carne), todos cancerígenos.

Como já referido, a indústria alimentícia usa e abusa de substâncias químicas, de tal forma que anualmente vem sendo introduzidos milhares de novos aditivos, sendo que a maioria foi testada apenas em animais e por pouco tempo, portanto incluídas como prováveis agentes carcinogênicos. Por isso, a Associação de Apoio aos Portadores de Câncer recomenda que se evitem alimentos que contenham aspartame, sacarina, ciclamato, hydroxytolueno butilado, ácido tânico, violeta de genciana, nitrofuram, aldicarb, BHA, BHT, corante vermelho número 2, corante amarelo número 6, glutamato monossódico, nitritos, sulfitos, dióxido de enxofre, bissulfito de sódio e butylhydroquinona terciária.

Deficiências dietéticas e nutricionais são, segundo a National Academy of Science, responsáveis por 60% (sessenta por cento) dos cânceres em mulheres e 40% (quarenta por cento) nos homens. Excesso de proteína animal e gordura saturada estão relacionados com neoplasias diversas, sabendo-se que as frituras desenvolvem agentes mutagênicos que alteram o equilíbrio celular; carnes em conserva contêm muitos agentes carcinogênicos e a carne de churrasco fica impregnada de partículas de carvão, também carcinogênicas.

As toxinas intestinais e a má digestão são ocorrências que podem manifestar-se com a idade devido à diminuição da produção de pepsina e ácido clorídrico no estômago, diminuindo igualmente a secreção de bile e de enzimas pancreáticos essenciais para a transformação e absorção dos alimentos. No intestino, proteínas não digeridas sob a ação de bactérias, transformam-se em nitrosaminas e outras substâncias cancerígenas. Ainda, se proteínas não degradadas penetram na corrente circulatória, atacam as células de defesa e confundem o sistema imunológico, com prejuízo da função de destruir ou



neutralizar os clones neoplásicos, permitindo o estabelecimento de neoplasias.

Recentemente pesquisadores e especialistas da área de saúde tem apontado uma estreita relação entre parasitose crônica e câncer. Neste caso, endoparasitas como tênias, facíolas, amebas e giárdias que são muito mais freqüentes do que se pensa, em povos de qualquer idade ou regiões do mundo, geram lesões, toxinas e seqüestro de nutrientes essenciais. Existem afirmativas de pesquisadores, segundo as quais a totalidade dos pacientes com câncer por eles tratados apresentava facíolas hepáticas e que a tricomoníase, parasitose genital bastante freqüente, aumenta os riscos de câncer de colo uterino e provavelmente de próstata. Radicais livres produzidos pelos processos normais de oxidação do organismo e também por exposições a radiações, poluição ou inflamações, quando em excesso, são responsáveis por mais de uma centena de condições degenerativas, inclusive o câncer.

É sabido que as células neoplásicas malignas são as únicas a subsistir com oxigenação deficiente e que a poluição atmosférica facilita a entrada, no sangue, de grande quantidade de gás carbônico e menos oxigênio, o que favorece o metabolismo das células neoplásicas. Quando existe bloqueio dos canais de desintoxicação como no caso de sobrecarga hepática, intestino preso ou drenagem linfática deficiente, o organismo não consegue eliminar seus catabólitos, ficando mais exposto ao risco de desenvolver o câncer.

Por outro lado, o stress crônico atualmente reconhecido como agente etiológico coadjuvante de câncer na maioria dos pacientes, já era velho conhecido de Galeno há dois mil anos atrás que observara que as mulheres melancólicas eram mais propensas ao desenvolvimento de câncer. Também as chamadas emoções tóxicas, que são pensamentos e crenças autodestrutivas cultivadas por algumas pessoas, de forma consciente ou inconsciente, vão minando a resistência orgânica e favorecendo a instalação de enfermidades diversas, inclusive do câncer; igualmente a ansiedade é, segundo pesquisas recentemente realizadas na Noruega, responsável pelo aumento da incidência de câncer.

Os focos de infecção dentária, representados por cistos e granulomas periapicais, liberam toxinas e outros produtos resultantes do metabolismo microbiano em doses mínimas, mas constantes, que alcançam a corrente circulatória e alteram o comportamento imunológico (Cardilli e Cardilli, 1979) e segundo relato da Associação de Apoio ao Portador de Câncer (2003) estes estão presentes na maioria dos pacientes cancerosos estudados por pesquisadores europeus que conseguiram isolar 14 (catorze) tipos diferentes de bactérias enviando toxinas, incessantemente, para outras partes do organismo.

Sabe-se, ainda, que existe uma relação entre hereditariedade e câncer sendo que muitas neoplasias malignas têm sua incidência aumentada dentro de uma mesma família, sugerindo algum padrão de herança genética. Nesses casos os tumores costumam surgir em indivíduos mais jovens que os tumores esporádicos (sem relação familiar) e se devem à transmissão de um proto-oncogene ou anti-oncogene mutante, por um dos pais (Jornal Anticorpos, 2003).

Características Clínicas

A maioria das neoplasias malignas bucais é representada pelo carcinoma espinocelular que se apresenta como lesão exofítica (formadora de massa); endofítica (ulcerada); leucoplásica (mancha branca) e eritroplásica (placa vermelha). Na lesão exofítica observa-se que da zona ulcerada brotam crescimentos tumorais que fazem saliência sobre os planos normais da lesão. Tais saliências podem apresenta-se



na forma de pequenas granulações justapostas, podem apresentar-se mais volumosas com aspecto de **couve-flor**, na forma de saliências filamentosas curtas ou longas, esbranquiçadas devido a hiperqueratinização (Martinelli et al, 1968). As lesões endofíticas ulceradas caracterizam-se por apresentar solução de continuidade do epitélio, podendo a erosão ser rasa ou profunda, dependendo do grau de evolução. São lesões de bordas nítidas, talhadas a pique, de bordas evertidas e de configuração variável podendo ser circulares, amebóides ou de contorno irregular. Com fundo limpo, vermelho e liso ou granuloso. As crostas podem ser hemáticas e enegrecidas ou amareladas e mericélicas. São endurecidas, de base cartonada, sem flexibilidade devido à infiltração dos tecidos adjacentes. As lesões leucoplásicas e eritroplásicas são, provavelmente, casos iniciais que ainda não produziram ulcerações desenvolvidas a partir de leucoplasias ou eritroplasias. Quando ulceradas, as áreas leucoplásicas ou eritroplásicas vão, gradativamente, sendo destruídas dando lugar à ulceração progressiva.

Estas lesões, embora diferentes clinicamente, têm em comum o fato de evoluírem por certo tempo sem ocasionar dor. A dor quando presente costuma ser de baixa intensidade. Os sinais cardinais da inflamação podem estar ausentes ou quando presentes são desproporcionais à lesão. São lesões que sangram facilmente e mostram-se friáveis ao corte de instrumental afiado.

O carcinoma do vermelhão do lábio comporta-se diferentemente dos carcinomas intrabucais e sua fisiopatologia assemelha-se a dos carcinomas de pele. Clinicamente apresenta-se como uma ulceração endurecida, rígida, exsudativa, recoberta por crosta. Seu crescimento é lento, as metástases ocorrem tardiamente e geralmente comprometem nódulos linfáticos da região submentoniana.

Os sarcomas apresentam-se geralmente na forma nodular profunda ou superficial. São lesões subepiteliais e, durante algum tempo, os tecidos que o recobrem mantêm sua integridade. Em muitos casos devido ao crescimento, trauma ou infecção secundária acabam por ulcerar-se, podendo apresentar áreas de necrose superficial. Por serem lesões muito vascularizadas, quando ulceradas saíram com mais facilidade que os carcinomas.

Características Histopatológicas

O carcinoma espinocelular ou epidermóide surge no epitélio estratificado pavimentoso de revestimento da mucosa bucal, sendo histologicamente caracterizado por ilhotas ou cordões de células neoplásicas com núcleos intensamente corados e pleomórficos que apresentam quebra da relação núcleo - citoplasmática e mitoses atípicas. Apesar de atípicas, quanto ao citoplasma e núcleo, as células epiteliais malignas mostram certo grau de diferenciação cuja morfologia permite enquadrá-las como escamosas. Dado que o produto normal do epitélio estratificado pavimentoso é a queratina observa-se, no centro de algumas ilhotas de células escamosas maduras, focos localizados de queratina, depositada de maneira concêntrica, em camadas, formando as chamadas pérolas córneas. É freqüente a observação de ceratinização individual de células neoplásicas.

A maior ou menor semelhança morfológica e de síntese de queratina possibilita, histopatologicamente, graduar o potencial de malignidade destas neoplasias, partindo do princípio que quanto mais células diferenciadas constituírem a neoplasia, menor grau de malignidade ela apresentará. Por este critério as



lesões são graduadas em uma escala de três graus (I a III) segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) ou em quatro graus (I a IV) segundo a classificação de BRODERS. O grau histopatológico de um tumor relaciona-se com o seu comportamento biológico. Assim, os tumores menos diferenciados recebem graduação mais elevada e vice-versa. Ou seja, uma neoplasia bem diferenciada (grau I) cresce e invade os tecidos mais lentamente, dando metástases tardias. Já um carcinoma pouco diferenciado, em que as células guardam pouca ou nenhuma semelhança com as células das quais se originou, apresentando aspecto histopatológico primitivo e com muitas mitoses atípicas, corresponde ao grau III da OMS ou IV de BRODERS. Neste caso, a lesão é altamente invasiva, apresenta crescimento rápido e dá metástase precocemente. Contudo, como um mesmo carcinoma espinocelular pode apresentar diferentes graus de diferenciação dependendo da área analisada, a tendência atual é substituir a gradação por um adjetivo indicativo da diferenciação da neoplasia. Portanto, os graus III da OMS e IV de BRODERS dão lugar ao alto grau; os graus I, dão lugar ao baixo grau e um carcinoma de aparência microscópica entre esses dois extremos é chamado de moderadamente diferenciado (Neville et al, 1998).

A graduação do carcinoma espinocelular é um processo subjetivo e depende da área da amostra da biópsia assim como da avaliação do patologista.

O diagnóstico definitivo do carcinoma espinocelular é, na maioria das vezes, feito pela microscopia de rotina (microscópio óptico e coloração pelo H.E.). Exames especiais como imunoistoquímica são usados com objetivo de ajudar a distinguir os carcinomas espinocelulares alto grau ou altamente indiferenciados de outras malignidades. O tecido conjuntivo pode ser intensamente vascularizado e frouxo ou denso com modificação dermoplástica. A presença de infiltrado inflamatório crônico cuja intensidade varia é uma constante (Regezi e Sciubba, 2000; Cotran, 1996; Regezi et al, 2000).

Os carcinomas do vermelhão do lábio são na sua maioria bem diferenciados, geralmente grau I, apresentam crescimento lento e dão metástase tardiamente.

Tratamento

A prevenção ainda é o melhor remédio, ficando evidente que nenhum tratamento para o câncer bucal ou de outra região qualquer é mais eficiente do que o diagnóstico precoce (Pinheiro, 2003). É muito importante diminuir o quanto possível o tempo decorrido entre o diagnóstico e o tratamento. A terapia antineoplásica de eleição está fundamentada no exame histopatológico que vai avaliar o tipo histológico, o grau de diferenciação celular e, portanto o grau de agressividade, levando-se ainda em consideração os danos anatomofuncionais, a localização da neoplasia, o estado geral do paciente, entre outros.

De modo geral, o tratamento do câncer bucal baseia-se na excisão cirúrgica radical associada à radioterapia. A quimioterapia pode ser usada como tratamento complementar, sendo bastante utilizada para diminuir o tamanho da massa tumoral; no entanto não consta que este procedimento aumente significativamente a taxa de sobrevida.

Os carcinomas do vermelhão do lábio são normalmente tratados por excisão cirúrgica, fazendo-se uma ressecção em forma de cunha, com resultados excelentes. Nestes casos, a recorrência é de apenas 8% (oito por cento) e a taxa de sobrevida, após cinco anos, é de 95 (noventa e cinco) a 100% (cem por cento) dos casos.



A cirurgia é o método mais antigo e quase sempre definitivo, especialmente quando a lesão é circunscrita e apresenta localização anatômica favorável. Para muitos casos de câncer bucal, em decorrência de sua evolução, da existência de células disseminadas localmente ou de forma difusa (metástase), apenas a cirurgia não resolve o problema.

A radioterapia é o método largamente utilizado para neoplasias que não podem ser totalmente ressecadas cirurgicamente. É um recurso importante no arsenal terapêutico anti-neoplásico, utilizado muitas vezes como tratamento único, no combate ao câncer de cabeça e pescoço em geral e da boca.

O amplo uso da radioterapia nos cânceres bucais deve-se ao fato de que muitos pacientes procuram tratamento tardiamente, quando pela evolução e comprometimento dos tecidos, a lesão torna-se inoperável, especialmente quando tenha ocorrido comprometimento de órgãos vitais. Em casos avançados, a radioterapia pode ser utilizada em associação com cirurgia ou quimioterapia.

A radioterapia tem se mostrado uma valiosa arma terapêutica para carcinomas espinocelulares, a tal ponto que seu uso tende a tornar-se quase que rotina no arsenal terapêutico para câncer de boca e áreas adjacentes. Como 95% dos tumores malignos da boca são representados por carcinomas espinocelulares e como esta neoplasia responde muito bem à radioterapia, é alto o número de casos cujo tratamento de eleição é feito por este método exclusivamente ou com terapêuticas coadjuvantes.

A quimioterapia é um recurso terapêutico empregado nos cânceres em geral e também nos de boca. É muito utilizada para neoplasias que não respondem a outros tipos de tratamento ou em associação a estes. É recomendada em tumores que apresentam elevada proliferação celular e busca-se atingir as células neoplásicas, mesmo tendo-se consciência de que também muitas células normais acabam sendo lesadas, especialmente aquelas que se removem frequentemente, como é o caso das células sanguíneas e epiteliais. Foi o primeiro tratamento sistêmico para o câncer. Consiste, na maioria das vezes, em uma associação de drogas, pouco eficazes se utilizadas isoladamente, pois nas neoplasias há populações celulares com diferente sensibilidade às drogas antineoplásicas. Os mecanismos de ação de cada droga são diferentes, mas tem como objetivo lesar o DNA das células. Como as drogas empregadas não são seletivas para células cancerosas, as células normais são afetadas em decorrência da toxicidade, podendo ocorrer sérios efeitos colaterais durante o tratamento. Pode ser usada como tratamento principal, mas normalmente é coadjuvante, após tratamento cirúrgico.

A imunoterapia baseia-se na ativação da imunidade contra as células malignas. Como se sabe, as células neoplásicas produzem vários tipos de proteínas, as quais passariam a ser reconhecidas pelas células de defesa do organismo. Ocorreria então a destruição do tumor.

Existem diversas maneiras de estimular o organismo a atacar as células neoplásicas. Inespecificamente através de vacina (BCG) pouco ativa para produzir doença, mas suficientemente ativa para provocar uma intensa reação inflamatória, tornando as células de defesa mais agressivas. Neste caso esta vacina tem papel imunomodulador.

Há outras propostas, igualmente inovadoras, como a produção de anticorpos monoclonais contra proteínas específicas encontradas nas membranas das células neoplásicas. Estes anticorpos ajudariam



o sistema imunológico a reconhecer células neoplásicas ou então poderiam transportar toxinas específicas que atingiriam apenas as células alteradas. Ainda outra possibilidade é a produção de linfócitos, biotecnologicamente modificados, que levariam a destruição das células neoplásicas.

A terapia molecular envolve o reparo de DNA alterado, desligando proteínas-chave responsáveis pelo crescimento celular, aumentando a sensibilidade das células tumorais a terapias convencionais, como a radioterapia. Neste campo entram estudos sobre ciclo celular e proteínas relacionadas com a regulação do crescimento e multiplicação celular. O gene p53 é o mais conhecido supressor tumoral e está alterado em aproximadamente 50% dos cânceres (Yoon, 2003). Encontrar uma forma inteligente de corrigi-lo seria uma forma de bloquear o câncer, pois ele levaria a autodestruição das células (apoptose).

Outro ponto promissor refere-se ao fato de que as células neoplásicas não envelhecem; descoberta a forma de levar tais células ao envelhecimento representaria traria grande avanço na destruição das células neoplásicas. Neste caso os inibidores de telomerase, que é uma enzima de rejuvenescimento celular, seriam nova arma potencial contra o câncer.

A antiangiogênese, já testada com sucesso em animais de laboratório, baseia-se na inibição da proliferação vascular das neoplasias. Os inibidores da neoformação vascular, além de se constituírem em terapêutica pouco invasiva, levariam à necrose das células tumorais por colapso de nutrientes. Vários estudos estão sendo realizados sobre o assunto, sendo a antiangiogênese uma das grandes esperanças no combate ao câncer.

Conclusão

Com base no conjunto de dados utilizados no presente trabalho assim como em experiência pessoal realizando exames histopatológicos e fazendo o acompanhamento de pacientes portadores de câncer bucal, conclui-se que:

- a prevenção ainda é o melhor remédio para a cura do câncer, ficando implícita a relevância do diagnóstico precoce e do encurtamento do período compreendido entre o diagnóstico e o início do tratamento;
- às curvas de crescimento de mortalidade por câncer, no Brasil, são compatíveis com a tendência mundial sendo semelhantes, inclusive, a de países desenvolvidos;
- a maior longevidade da população resultante da melhoria na qualidade de vida e, conseqüentemente, a exposição por mais tempo a fatores de risco, produziu aumento da incidência de câncer;
- o uso abusivo de substâncias cancerígenas nos alimentos industrializados, de agrotóxicos em frutas e verduras, de hormônios e pesticidas em animais de corte e de hormônios recombinantes em leite e laticínios favorece o desenvolvimento de câncer;
- os efeitos de ações preventivas e educativas, em larga escala, possibilitaram maior procura por parte da população, de profissionais da área de saúde, propiciando diagnósticos precoces, com diminuição do tempo decorrido entre a descoberta do câncer e seu tratamento, o que elevou sobremaneira o percentual de casos curados;
- o índice de incidência do câncer bucal é ainda muito elevado no Brasil se comparado com o de países desenvolvidos. Contudo, após campanhas de esclarecimento, o tabagismo está em queda (INCA) tendo diminuído de 29,8% para 21,4% o número de fumantes entre 1989 e 2001 o que,



provavelmente, implicará na redução do câncer bucal, já nos próximos levantamentos.

Referências

Associação de Apoio ao portador de Câncer – AAPC. **Fatores potencialmente cancerígenos.** Disponível em: < <http://www.aapclavras.hpg.ig.com.br/fatores.htm>. Acesso 19 jul.2003.

Bases genéticas da oncogênese. **Jornal Anticorpos.** Resumo 7. Disponível < http://www.anticorpos.com.br/artigos/C_jornal_res7.htm.

Acesso em 21 jul. 2003.

BONZANINI NETO, Pasqual; MANSINI, Roberto. **Aspectos radiográficos dos tumores malignos do complexo maxilomandibular.** 2001. Monografia de conclusão de Monitoria na disciplina de Radiologia. Faculdade de Odontologia. Universidade Mogi das Cruzes. São Paulo.

BORAKS, Sílvio. **Diagnóstico Bucal.** 3ª. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo **Bogliolo. Patologia Geral.** 3ª. ed. Rio Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

CARDILLI, Aldo; CARDILLI, Roberto. **Focos Patogênicos em Medicina e Odontologia.** 1ª. ed. Bauru: Jalovi, 1979.

COTRAN, Ramzi S.; KUMAR, Veinay; ROBBINS, Stanley L. **Patologia Estrutural e Funcional.** 5ª. ed. Rio Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

Instituto Nacional do Câncer. INCA. **Indicadores de morbidade e fatores de risco. D.5. Taxa de incidência de neoplasias malignas.** Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2001/d05.htm>. Acesso em 19 jul. 2003.

Instituto Nacional do Câncer. INCA. **Atlas mostra panorama da mortalidade por câncer no Brasil.** Disponível em: < http://www.inca.gov.br/press_releases/press_atlas.html. Acesso em 22 jul. 2003.

Instituto Nacional do Câncer. INCA. **Estimativas de incidência e mortalidade por câncer em 2003.** Disponível em: http://www.inca.gov.br/press_releases/press_coletvaestimativas.htm. Acesso em 28/09/2003.

Instituto Nacional do Câncer. INCA. **Manual de lesões suspeitas do câncer de boca.** Disponível em: < http://www.inca.gov.br/prevencao/boca/lesoes_suspeitas/conclusao.html. Acesso 21 jul. 2003.

LOPES, Fernanda Ferreira; CUTRIM, Maria Carmem Fontoura Nogueira; SILVA, Marcelle Adriane Farias. Contribuição ao estudo da epidemiologia do câncer bucal. **Rev. Inst. Ciênc. Saúde**, v. 19, p. 51-56, 2001. Artigo.

MARTINELLI, Celso; RULLI, Mauro Airton; MELHADO, Ronaldo Maia; MATHEUS, Gildo. **Guia de estudo de Patologia Oral.** Faculdade de Odontologia de Araçatuba/UNESP, Araçatuba, vol II, 1968.



MARCUCCI, Gilberto. Câncer bucal. Importância da prevenção e do diagnóstico precoce. Disponível em: <<http://www.vicnet.com.br/marcucci/cancerbucal.html>. Acesso em 19 jul. 2003.

MONTENEGRO, Mário Rubens; FRANCO Marcelo. **Patologia Processos Gerais**. 3ª. ed. São Paulo: Atheneu, 1995.

NEVILLE, Brad W.; DAMM, Douglas D.; ALLEN, Carl, M.; BOUQUOT, Jerry E. **Patologia Oral & Maxilofacial**. Tradução Luiz Carlos Moreira. 1ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

PASTORE, Karina. Apague já o cigarro. **Veja**, São Paulo: edição 1785, ano 36, pg.50, 2003.

PERUSSI, Mário R.; DENARDIM, Odilon Vitor P.; FAVA, Antônio Sérgio; RAPOPORT, Abrão. Carcinoma epidermóide de boca em idosos de São Paulo. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v. 49, p. 341-344, 2002. Artigo.

PINHEIRO, Criathiane. **Câncer bucal. Prevenção é o melhor remédio**. SOBRAPE. Disponível em: <<http://www.sobrape.org.br/jornal/cancer-bucal.html>. Acesso em 19 jul.2003.

REGEZI, Joseph A.; SCIUBBA, James J. **Patologia Bucal – Correlações clinicopatológicas**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

REIS, Silvia Regina de Almeida; SADIGURSKY, Moysés; ANDRADE, Miguel Gustavo Setúbal; SOARES, Livia Prates; ESPIRITO SANTO, Alexandre Ribeiro do; VILAS BÔAS, Deise Souza. Efeito genotóxico do etanol em células da mucosa bucal. **Pesquis. Odontol. Bras**, v. 16, p. 221-225, 2002. Artigo.

STEVENS, Alan; LOWE, James. **Patologia**. Tradução Ida Cristina Gubert. 1ª. ed. São Paulo: Manole, 1998.

YOON, Jung-Hoon; Lee, Chong-Soon; PFEFER, Gerd P. Simulated sunlight and benzo{a}tyrenediol epoxide induced mutagenesis in the human p53 gene evaluated by the yeast functional assay: lack of correspondence to tumor mutation spectra. **Carcinogenesis**, v. 24, p. 113- 119, 2003. Artigo.