

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**Carla Donadio Maccaferri Escalona**

**EFICÁCIA DE UM NOVO MODELO DE ESCOVA DE CERDA  
PLÁSTICA PARA A REALIZAÇÃO DE ESCOVADO ORAL PARA  
ANÁLISE CITOLÓGICA**

**São Paulo**

**2019**

**Carla Donadio Maccaferri Escalona**

**EFICÁCIA DE UM NOVO MODELO DE ESCOVA DE CERDA  
PLÁSTICA PARA A REALIZAÇÃO DE ESCOVADO ORAL PARA  
ANÁLISE CITOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Zonta

**São Paulo**

**2019**

E72e Escalona, Carla Donadio Maccaferri

Eficácia de um novo modelo de cerda plástica para a realização de escovado oral para análise citológica / Carla Donadio Maccaferri Escalona. – São Paulo, 2019.

66 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Santo Amaro, 2019.

Orientador(a): Prof. Dr. Marco Antonio Zonta

1. Citologia em meio líquido. 2. Lesões com potencial maligno. 3. Displasia epitelial. 4. Carcinoma de células escamosas. I. Zonta, Marco Antonio, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Elaborado por Ricardo Pereira de Souza – CRB 8 / 9485

**Carla Donadio Maccaferri Escalona**

**EFICÁCIA DE UM NOVO MODELO DE ESCOVA DE CERDA  
PLÁSTICA PARA A REALIZAÇÃO DE ESCOVADO ORAL PARA  
ANÁLISE CITOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Zonta

São Paulo, 13 de maio de 2019

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Marco Antonio Zonta

---

Profa. Dra. Soraya Carvalho da Costa

---

Profa. Dra. Fabiana Martins e Martins de Oliveira

Conceito Final:

“Os covardes nunca tentam,  
Os fracassados nunca terminam,  
Os vencedores nunca desistem.”

(Norman Vicent Peale)

## RESUMO

**Introdução:** A Citologia esfoliativa em Meio Líquido (CML) associada a uma escova de cerdas plásticas para coleta do material celular, tem sido utilizada há décadas como diagnóstico preventivo em Lesões de Potencial Maligno (LPM) em lesões de cavidade oral. Embora a CML coletada com escova apresente vários benefícios, incluindo a melhora da sensibilidade do exame, ainda se verifica uma alta taxa de falsos-negativos (cerca de 30%) nas amostras coletadas pela escova tradicional Citobrush®. Esse índice pode ser justificado pela pequena quantidade de células que as cerdas da escova conseguem remover da cavidade oral, seja pela dificuldade de acesso às estruturas mais posteriores como também pela dificuldade de remoção celular em regiões queratinizadas. Neste sentido, diversos modelos de escova foram lançados no mercado, entre elas a Oral-CDx™ e a Orcellex® Brush, apresentando modificações no design da parte ativa da escova com o intuito de melhorar a capacidade de coleta das mesmas, levando a um aumento do alto grau de sensibilidade (maior que 95%) e especificidade (acima de 90%) nas amostras; entretanto, todos os dois modelos de escovas estão indisponíveis no Brasil. Este trabalho vai comparar um novo modelo de escova de cerdas plásticas (protótipo) proposto pelos pesquisadores com a eficiência de com a escova convencional Citobrush® disponível no Brasil, na obtenção de material celular de cavidade oral para a avaliação citopatológica de tecido oral normal e alterado. **Material e Método:** A casuística envolveu 60 pacientes da Clínica Odontológica da UNISA, que após concordarem e assinarem o TCLE, foram divididos em 2 grupos: Grupo 1, envolvendo os pacientes com a presença lesão clínica em epitélio oral e, Grupo 2, envolvendo os pacientes sem a presença de lesão clínica em epitélio oral. Os pacientes foram submetidos a exame citológico com a utilização de 2 modelos de escova de cerdas plásticas (Citobrush® e protótipo) e analisados por 2 citologistas em estudo cego. Nos pacientes do grupo 1 foi realizado também biópsia incisional da lesão e os resultados histopatológicos (padrão-ouro) foram comparados com os escores das amostras citopatológicas. **Resultados:** Dos 60 pacientes atendidos, 63,33% eram mulheres e 36,67% homens, dos quais 23,33% não apresentavam lesão clínica em epitélio oral e 76,67% apresentavam alguma alteração. O tabagismo exclusivo ou associado a outro fator predisponente, apareceu em 41,67% dos pacientes, e as regiões mais acometidas foram a mucosa jugal (34,78%), o rebordo alveolar (30,43%) e a borda lateral da língua (13,04%). Os coeficientes de concordância entre a escova protótipo e a escova tradicional para material coletado dos mesmos pacientes foram semelhantes para a qualidade das amostras (quase perfeitos - KW>0,81) e para as células predominantes nas amostras (moderadamente concordantes - KW entre 0,41 e 0,6); para os resultados da citologia, a escova protótipo foi superior à escova tradicional com coeficiente fortemente significativa (KW=0,78), contra moderadamente significativa (KW=0,60). Embora os índices de concordância dos resultados das citologias com os resultados das biópsias estejam muito abaixo do esperado, a escova protótipo apresentou uma ligeira superioridade. **Conclusão:** A escova protótipo apresentou índices de concordância iguais ou superiores aos da escova tradicionalmente utilizada para coleta de material para CML, podendo ser utilizada em outros trabalhos para este fim.

Palavras-chaves: Citologia em meio líquido, Lesões com Potencial Maligno, Displasia Epitelial, Carcinoma de Células Escamosas

## ABSTRACT

**Introduction:** The liquid-based cytology (LBC) related to a plastic bristle brush for cells collection has been used for decades as preventive diagnosis of potentially malignant lesions (PML). Although the LBC performed with a brush offer benefits, as higher sensitivity of the exam, false-negative rates are still elevated (around 30%) due to a small amount of collected cells from oral mucosa mostly in keratotic areas using the conventional Citobrush®, and also due to oral cavity anatomy that has difficult access of posterior structures. Based on this information, several brush models were released, as Oral-CDx and Orcellex® Brush, presenting high sensitivity (more than 95%) and specificity (more than 90%). Unfortunately, both brushes are unavailable in Brazil. This study compared the efficacy of a new plastic bristle brush model (Prototype) with the conventional Citobrush® available in Brazil, to collect cells from oral cavity for cytopathology analysis of normal and altered tissue. **Material and Method:** A total of 60 individuals from Dentistry Clinic of University of Santo Amaro agreed to participate in the study and were divided into 2 groups: Group 1 of individuals with clinical lesions and Group 2 of individuals without clinical lesions. Both groups were submitted to cytology exam using the two models of plastic bristle brush, the Prototype and Citobrush®. The samples were analyzed by two blinded researchers. In participants from Group 1 were also performed a biopsy (gold-standard) of the lesions and the results compared to the brushes scores. **Results:** From the 60 participants, 63,33% were female and 36,67% were males; 23,33% did not presented clinical lesions and 76,67% presented an altered tissue. Isolated smoking or smoking related to predisposing factors were correlated to 41.67% of the individuals. The most common affected areas were jugal mucosa (34.78%), alveolar ridge (31.43%) and lateral border of the tongue (13.04%). The coefficients of agreement between the Prototype and Citobrush® for cell collection from the same patients were similar for quality of samples (almost perfect;  $KW > 0.81$ ) and for predominant cells in the samples (moderate agreement;  $0.41 < KW < 0.6$ ). The cytology results showed that the Prototype brush was superior than Citobrush® presenting a highly significant coefficient ( $KW = 0.78$ ) against a moderate significant coefficient ( $KW = 0.60$ ). Although the coefficients of agreement between cytology and biopsy results were lower than expected, the Prototype brush obtained a slight superiority. **Conclusion:** The Prototype brush presented similar or superior coefficients of agreement compared to the conventional Citobrush® to collect cells trough LBC and could be used in other studies with the same purpose.

Keywords: Liquid-based Cytology; Potentially Malignant Lesion: Epithelium Dysplasia; Squamous Cell Carcinoma.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b>	Diagrama histológico da anatomia de uma mucosa.....	15
<b>Figura 2</b>	Tipos de câncer com maior incidência entre os sexos.....	20
<b>Figura 3</b>	Sistema BB Oral-CDX®.....	22
<b>Figura 4</b>	Orcellex® Brush.....	23
<b>Figura 5</b>	a) Escova a plástica convencional Citobrush®; b) Protótipo de escova de cerda plástica.....	26
<b>Figura 6</b>	Punch descartável utilizado para remoção de fragmento tecidual....	28
<b>Figura 7</b>	Equipamento KLP 2000 da Empresa Kolplast.....	29
<b>Figura 8</b>	Fases da Coloração de Papanicolaou.....	30
<b>Figura 9</b>	Preparo das Lâminas.....	31
<b>Figura 10</b>	Imagem do exame citopatológico submetido à coloração pela metodologia de Papanicolau, utilizando escovado da escova protótipo. Observa-se células epiteliais de uma lesão branca da mucosa bucal com a presença de células oriundas das camadas superficial(rosa) e intermediária (azul), além da presença de uma célula displásica (PAPX40) .....	33

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1</b>	Lista das alterações arquitetônicas e celulares presentes nas displasias .....	16
<b>Quadro 2</b>	Estágios histopatológicos das displasias epiteliais orais .....	17
<b>Quadro 3</b>	Lesões de Potencial Maligno.....	19
<b>Quadro 4</b>	Interpretação do Valor Kappa .....	34
<b>Quadro 5</b>	Concordância entre os resultados da CML das amostras coletadas com a escova tradicional e os resultados das biópsias.....	43
<b>Quadro 6</b>	Concordância entre os resultados da CML das amostras coletadas com a escova protótipo e os resultados das biópsias.....	44

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Correlação entre o sistema Bethesda e a Classificação da WHO .....	33
<b>Tabela 2</b>	Fatores Sociodemográficos .....	35
<b>Tabela 3</b>	Fatores Epidemiológicos.....	36
<b>Tabela 4</b>	Classificação do material quanto à qualidade da amostra a partir da escova tradicional .....	37
<b>Tabela 5</b>	Classificação do material quanto à qualidade da amostra a partir da escova protótipo .....	38
<b>Tabela 6</b>	Classificação do material quanto à célula predominante a partir da escova tradicional .....	39
<b>Tabela 7</b>	Classificação do material quanto à célula predominante a partir da escova protótipo .....	39
<b>Tabela 8</b>	Classificação do material quanto ao resultado da citologia a partir da escova tradicional .....	40
<b>Tabela 9</b>	Classificação do material quanto ao resultado da citologia a partir da escova protótipo .....	41
<b>Tabela 10</b>	Frequência dos resultados dos exames histopatológicos .....	45
<b>Tabela 11</b>	Classificação do material quanto ao resultado a partir da escova tradicional .....	46
<b>Tabela 12</b>	Classificação do material quanto ao resultado a partir da escova protótipo .....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BB	Escova biópsia
CE	Carcinoma Epidermóide
CEO	Citologia Esfoliativa Oral
CML	Citologia em meio Líquido
CO	Citologia oncótica
DEO	Displasia Epitelial Oral
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LPM	Lesões de Potencial Maligno
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
URC	Unisa Research Center
USP	Universidade de São Paulo
WHO	World Health Organization

## SUMARIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
	2.1. Lesões com Potencial Maligno.....	18
	2.2. Citologia em Meio Líquido.....	20
3	OBJETIVOS.....	24
	3.1. Objetivos Específicos.....	24
	3.2. Objetivos Inespecíficos.....	24
4	METODOLOGIA.....	25
	4.1 Protótipo de escova.....	25
	4.2 Avaliações Clínicas.....	25
	4.2.1 Coleta de Material para Avaliação Celular e Histopatológica.....	27
	4.2.2 Citologia em Meio Líquido (CML).....	29
	4.2.3 Método Histopatológico.....	32
	4.2.4 Análise Estatística.....	34
5	APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	35
6	DISCUSSÃO.....	47
7	CONCLUSÕES.....	55
	REFERÊNCIAS.....	56
	Apêndice A – Ficha Clínica.....	59
	Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética	
	Anexo B – TCLE	

## 1 INTRODUÇÃO

A Citologia Esfoliativa Oral (CEO) é um exame que permite o estudo das células epiteliais normais e alteradas da cavidade oral e, por se tratar de uma técnica simples e não invasiva, pode ser utilizada como rotina na odontologia como um excelente método de triagem para as lesões de potencial maligno (LPM) e para a detecção precoce dos carcinomas bucais em pacientes que ainda se encontram assintomáticos. A técnica da Citologia em Meio Líquido (CML) foi idealizada na década de 90 para padronizar os laudos de exames da região cérvico vaginal. A técnica se utiliza de uma escova de cerdas plásticas para a coleta do material celular que é fixada em um líquido conservante. Essa técnica possibilitou uma melhora na sensibilidade e na qualidade do material celular removido, o que reacendeu o interesse da comunidade científica em utilizar esse exame como uma forma simples e barata de mapear esses tipos de LPM<sup>1,2</sup>.

Com o advento da CML observou-se uma diminuição dos casos de amostras insatisfatórias, uma melhora na qualidade dos esfregaços, dada a melhor distribuição celular e a ausência de sobreposições além da possibilidade do uso do material residual para testes moleculares. Entretanto, ainda se verifica uma alta taxa de falsos-negativos (cerca de 30%), causado pela baixa celularidade observada nas amostras da cavidade oral colhidas pela escova plástica disponível no mercado, denominada de Citobrush®, principalmente se a coleta for realizada em áreas queratinizadas como o palato duro e rebordo alveolares, ou em áreas de difíceis acesso da cavidade oral, como as estruturas mais posteriores<sup>2,3,4,5,6,7,8</sup>.

Atualmente existem diversos modelos de escovas no mercado mundial, entre elas a Oral-CDx™ e a Orcellex® Brush que apresentam alto grau de sensibilidade (maior que 95%) e especificidade (acima de 90%) nas amostras, entretanto, todos os dois modelos de escovas estão indisponíveis no Brasil<sup>9,10</sup>. A escova utilizada no Brasil para a coleta de CML da cavidade oral é a escova tradicional Citobrush®, idealizada inicialmente para escovados da região cérvico vaginal e, portanto, de formato inadequado para a anatomia da cavidade oral, o que dificulta, muitas vezes, a coleta dessas regiões de difícil acesso ou queratinizadas<sup>2,5</sup>.

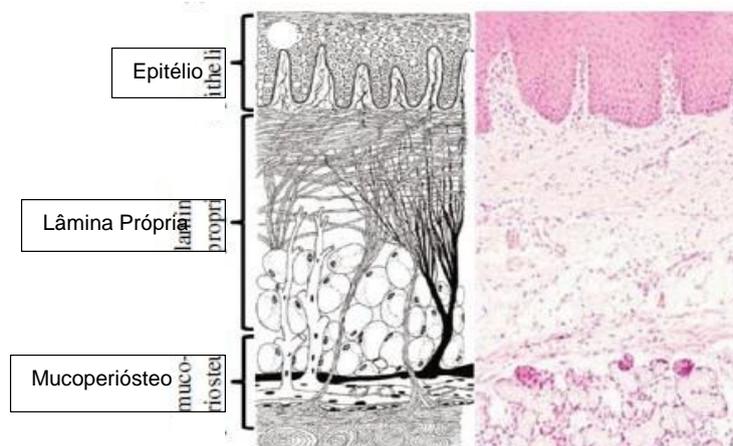
Este trabalho tem como objetivo demonstrar a eficácia da coleta de material celular da cavidade oral através do uso de um novo modelo de escova de cerdas

plásticas (denominada de protótipo) para a avaliação citopatológica de tecido oral normal removido da mucosa jugal e de tecido alterado de lesão clínica e, comparar a sua efetividade com o mesmo tipo de coleta utilizando a escova convencional Citobrush®.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A cavidade oral é revestida por uma mucosa constituída por epitélio pavimentoso estratificado, queratinizado ou não, sobre uma lâmina própria constituída por tecido conjuntivo fibroso (Figura1). Suas células superficiais são nucleadas e firmemente aderidas umas às outras, formando uma camada de suporte e, embora exista uma pequena quantidade de queratina na superfície, não se observa a formação das placas características dos tecidos queratinizados. O tecido conjuntivo subjacente é um tecido compacto e fibroso, dividido em duas subcamadas, a camada papilar e a camada reticular mais profunda<sup>11,12</sup>.

**Figura 1 – Diagrama histológico da anatomia de uma mucosa**



Fonte: Adaptado de Chen<sup>12</sup>

As células da mucosa oral se renovam aproximadamente a cada 14 dias, sendo denominado este processo de *turn-over* celular. Na camada basal são produzidas as células que farão parte do tecido epitelial, e à medida que estas amadurecem, vão ganhando a superfície do epitélio até se esfoliarem. Essas células podem responder a estresses fisiológicos excessivos como o ocorrido quando existe uma má distribuição das forças mastigatórias ou, a estímulos patológicos, sofrendo adaptações celulares e morfológicas necessárias para a sua viabilidade frente a esses

estímulos<sup>11,12,13</sup>. Dentre estas adaptações patológicas, podemos citar a hiperplasia, que corresponde ao aumento do número de células, a hipertrofia, que corresponde ao aumento do tamanho das células, a atrofia, que corresponde à diminuição do tamanho e função das células e a metaplasia, que envolve a substituição de um tipo celular por outro mais adaptado às alterações do meio. Quando ocorrem distúrbios no processo de proliferação e diferenciação das células epiteliais, estamos frente a uma displasia<sup>11,12,13</sup>.

O quadro 1 apresenta as alterações arquitetônicas e celulares que podem ocorrer na displasia epitelial oral (DEO)<sup>15</sup>. A DEO apresenta um conjunto de alterações epiteliais arquiteturais e citológicas causadas pelo acúmulo de alterações genéticas, associada a um risco aumentado de progressão para o carcinoma epidermóide (CE). O grau da displasia é dado a partir da quantidade de combinações apresentadas pelo tecido, e estas variam muito entre as chamadas lesões orais com potencial maligno (LPM). Ainda não se consegue determinar como a presença individual desses fatores determina o grau da DEO; entretanto já é sabido que quanto maior o número de combinações apresentadas pelo tecido, maior o grau da DEO e portanto, maior o risco de transformação para CE<sup>14,15</sup>.

**Quadro 1 - Lista das alterações arquitetônicas e celulares presentes nas displasias.**

<b>Alterações Arquitetônicas</b>	<b>Alterações Celulares</b>
Estratificação epitelial irregular	Varição anormal no tamanho nuclear
Perda de polaridade das células Basais	Varição anormal na forma nuclear
Papilas dérmicas em formato de Gota	Varição anormal no tamanho das células
Aumento do número de mitoses	Varição anormal na forma da célula
Figuras mitóticas na superfície	Maior relação núcleo/citoplasma
Disqueratose	Figuras mitóticas atípicas
Pérolas de queratina e papilas conjuntivas	Aumento do número e tamanho dos nucléolos
Diminuição da coesão celular	Hipercromasia

Fonte: (WHO, 2017)<sup>15</sup>

A DEO pode ser classificada em três estágios (Quadro 2). A DEO leve se caracteriza por alterações celulares e arquiteturais limitadas à camada basal, enquanto no quadro moderado, a camada intermediária também se encontra afetada e, na DEO severa, o envolvimento vai até a camada superficial do tecido. A presença de alterações arquitetônicas e celulares na interface do tecido agrava a DEO, da mesma forma que displasias acentuadas na camada basal determinam uma DEO severa<sup>15</sup>.

**Quadro 2 - Estágios histopatológicos das displasias epiteliais**

<b>Estágio 1</b>	Displasia Epitelial Leve	O distúrbio arquitetônico está limitado ao menor terço do epitélio acompanhado por citologia atípica.
<b>Estágio 2</b>	Displasia Epitelial Moderada	O distúrbio arquitetônico se estende até a metade do epitélio.
<b>Estágio 3</b>	Displasia Epitelial Severa	O distúrbio arquitetônico envolve mais de dois terços do epitélio, lembrando que alterações arquitetônicas no terço médio do epitélio com suficiente atipia citológica deve ser considerada como uma <i>Displasia de Moderada à Severa</i> .

Fonte: (WHO, 2017)<sup>15</sup>

Embora diversos trabalhos enfatizem que a displasia quase sempre antecede o aparecimento de uma neoplasia maligna, a comunidade científica é enfática quando afirma que nem toda DEO progride necessariamente para isso. A maioria das LPM nunca evoluem para um CE, porém quanto mais avançado o grau da DEO, maior a probabilidade de isso ocorrer. Uma meta-análise sobre LPM dos últimos 15 anos mostrou que apenas 12% dessas lesões sofreram transformação. No caso das DEOs, esse estudo mostrou que as taxas de transformação maligna das DEOs leves foi de 6%; das DEOs moderada 18%, enquanto as DEOs graves sofreram transformação

em 39% dos casos, confirmando assim que o grau da DEO agrava o risco de ocorrência de um CE<sup>13,14,22</sup>.

A sugestão de Babshet et al<sup>16</sup> de que a CEO pode ser útil na triagem das LPM e dos Carcinomas Epidermóides em pacientes assintomáticos com lesões que podem aparentar um curso benigno como o líquen plano, pois se trata de uma técnica simples e não invasiva, que permite o estudo de células epiteliais bem com suas alterações morfológicas. A utilização da metodologia em meio líquido (CML) associada à uma escova de cerdas plásticas para coleta do material celular diminuiu os altos índices de falsos positivos verificados pela CO e reavivou o interesse da comunidade científica e clínica em utilizar esse exame como uma forma simples de mapear LPM<sup>16</sup>.

## **2.1 Lesões Orais de Potencial Maligno**

As LPMs são alterações clínicas que apresentam maior risco de desenvolvimento de câncer na cavidade oral. A maioria das LPMs de alto risco apresenta aspectos avermelhados, esbranquiçados ou uma mistura de ambas. O quadro 3 apresenta a classificação das lesões orais de Potencial Maligno de interesse na odontologia, segundo WHO<sup>15</sup>.

A definição de leucoplasia, segundo WHO<sup>15</sup> é a presença de placas brancas que não podem ser removidas por raspagem, e que não se enquadram em nenhuma outra condição específica. Elas podem ser de aspecto homogeneamente branco ou predominantemente brancas com áreas nodulares, verrucosas. Quando predominantemente brancas com áreas vermelhas, são chamadas de eritroleucoplasias<sup>17</sup>. Por outro lado, quando a lesão apresentar apenas manchas vermelhas assintomáticas a doença é classificada Eritroplasia<sup>15</sup>.

As queratoses irritativas, actínicas ou provocadas por tabaco, são caracterizadas pela hiperplasia da camada superficial de queratina produzida por agentes crônicos como luz solar e tabaco atuando sobre a mucosa de forma contínua. Quando o aspecto clínico apresentar aspecto verrucoso deve ser investigado já que

existe a possibilidade de apresentar características histológicas de uma displasia epitelial<sup>15</sup>.

O líquen plano é uma doença mucocutânea inflamatória crônica comum, que acomete a pele, a mucosa ou ambas e que apresenta manifestações orais extremamente variáveis. De etiologia desconhecida, apresenta-se tipicamente sob a forma de lesões bilaterais brancas (placas ou áreas reticulares), assintomáticas, especialmente na mucosa jugal e na língua, podendo também afetar o rebordo alveolar, a gengiva e o palato<sup>15</sup>.

A etiologia das LPMs é variada e multifatorial; o uso do tabaco (mascado ou fumado) e o consumo de álcool estão associados à presença de leucoplasias, assim como o uso da noz de areca, com ou sem tabaco, causa a fibrose submucosa oral. De forma geral, os fatores de risco dominantes para o aparecimento das neoplasias são o tabaco e o álcool, que apresentam comportamento sinérgico. Álcool e tabaco respondem por cerca de 75% das lesões carcinomatosas localizadas na boca e orofaringe em várias partes do mundo, incluindo o Brasil. A associação do tabaco com a luz ultravioleta parece potencializar os riscos para lesões labiais e da cavidade bucal. Esses fatores epigenéticos atuam nas células provocando alterações nos padrões de crescimento e diferenciação celular, além de participarem dos mecanismos de oncogênese que têm papel primordial na formação das neoplasias malignas<sup>15,18,19,20</sup>.

**Quadro 3- Lesões orais de Potencial Maligno**

Eritroplasia
Eritroleucoplasia
Leucoplasia
Queratose provocadas por tabaco sem fumaça
Lesões palatinas associadas com tabagismo X Candidose crônica
Líquen Plano
Glossite sífilítica
Queratose actínica (apenas nos lábios)

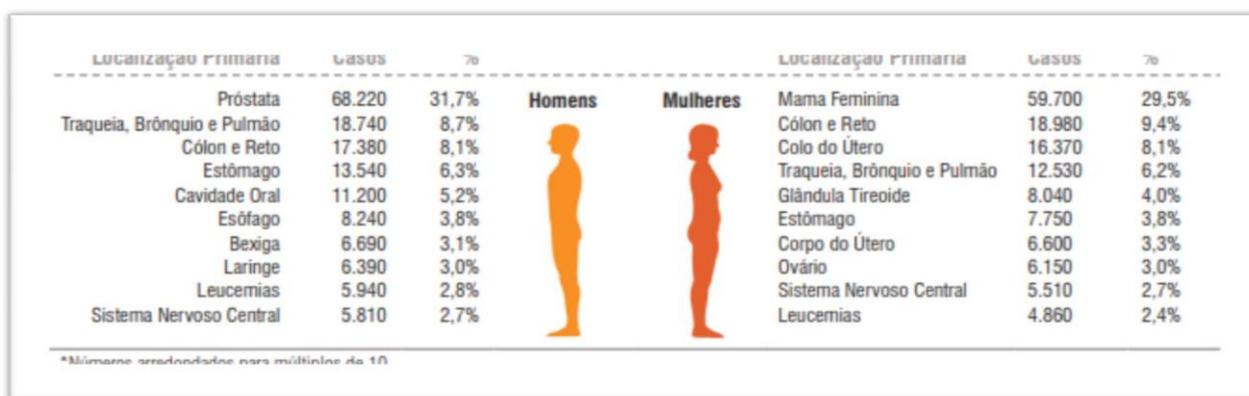
Fonte: (WHO, 2017)<sup>15</sup>

Os carcinomas de cabeça e pescoço representam mundialmente a 6<sup>o</sup> causa de morte por câncer. No Brasil o câncer de cavidade bucal é o 5<sup>o</sup> tipo de câncer mais incidente entre os homens e apresenta taxa de mortalidade em torno dos 30%. O tipo mais comum de é o CE, em 95% dos casos originário do tecido epitelial e, em geral, tem seu desenvolvimento a partir de uma DEO (Figura 2). A identificação das LPM e dos Carcinoma *in situ* possibilita um tratamento menos agressivo, com uma melhor sobrevida, e se torna crucial para o controle desse novo problema de Saúde Pública no Brasil<sup>15</sup>.

## 2.2 CITOLOGIA EM MEIO LÍQUIDO

O uso da citologia como metodologia para rastreamento de câncer foi introduzido por George Papanicolaou e Aureli Babes em 1928. Depois, em 1983, essa técnica foi aprimorada e assim começou a ser utilizada principalmente para rastreamento do câncer de colo uterino. Em meados de 1990 foi criada a CML, que se apresentou como um método mais eficiente e sensível do que o método convencional, podendo ser utilizada não somente para material cervico-vaginal, como também para outros tipos de materiais de raspados ou punções<sup>3,7</sup>.

**Figura 2 - Tipos de câncer com maior incidência entre os sexos**



Fonte: INCA<sup>21</sup>

Em preparações de base líquida, a amostra e o dispositivo de coleta são transportados em um recipiente contendo líquido conservador. Isso permite a fixação imediata das células e a utilização de todo o material removido. Essa técnica permite

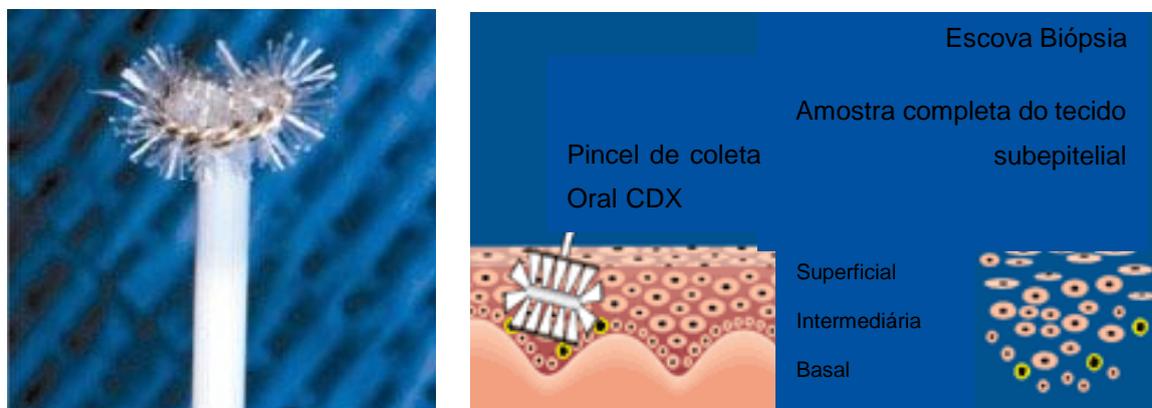
obter preparações com células em abundância, dispersas em uma camada fina e homogênea<sup>8</sup>.

Dentre os benefícios da CML, comparados à citologia convencional, podemos citar a diminuição dos casos de amostras insatisfatórias, a melhora na qualidade dos esfregaços dada pela melhor distribuição celular e a ausência de sobreposições, a possibilidade do uso do material residual para teste de DNA do HPV e a transferência de maior quantidade de material coletado para o dispositivo coletor. Embora a CML coletada com escova apresente vários benefícios, incluindo a melhora da sensibilidade do exame, ainda se verifica uma alta taxa de falsos-negativos (cerca de 30%) que pode ser justificado pela pequena quantidade de células retiradas pela escova da cavidade oral, principalmente nas áreas queratinizadas, e também pela anatomia oral que dificulta o acesso às estruturas mais posteriores<sup>1,2,3,7,16, 22</sup>.

O que se verifica no campo da CML, são pesquisas com o intuito de melhorar a quantidade e a qualidade das células colhidas, além de melhorar a profundidade da qual a amostra é retirada pelas escovas citológicas. Em 1998 foi desenvolvida no mercado americano a chamada escova biópsia (BB - Oral-CDx<sup>TM</sup>, CDX Diagnostics - Suffern, NY) que, segundo o fabricante, consegue obter uma amostra transepitelial, ou seja, proveniente das 3 camadas do epitélio (superficial, intermediária e basal) sem a necessidade da intervenção cruenta, comum nos exames anatomopatológicos (Figura 3). A escova biópsia foi especialmente desenvolvida para a mucosa oral e a análise das lâminas é assistida por um programa computadorizado associado, patenteado pela empresa (OralScan Laboratories<sup>TM</sup>)<sup>6,11,22,23</sup>.

Os estudos relatam que utilizando essa escova modificada para a obtenção da amostra celular e submetendo esse material a CML, é possível detectar no material alterações celulares com um alto grau de sensibilidade (maior que 95%) e especificidade (acima de 90%), diminuindo assim os índices de falso-negativo e a necessidade obrigatória de execução de biópsia convencional. Os autores afirmam ainda que, embora a especificidade do exame possa ser melhorada, a técnica da BB apresenta dados significativamente mais altos do que os adquiridos com os métodos tradicionais de citologia<sup>6,16,23</sup>.

**Figura 3 - Sistema BB Oral-CDx®.**



Fonte: Adaptado de BABSHE<sup>16</sup>

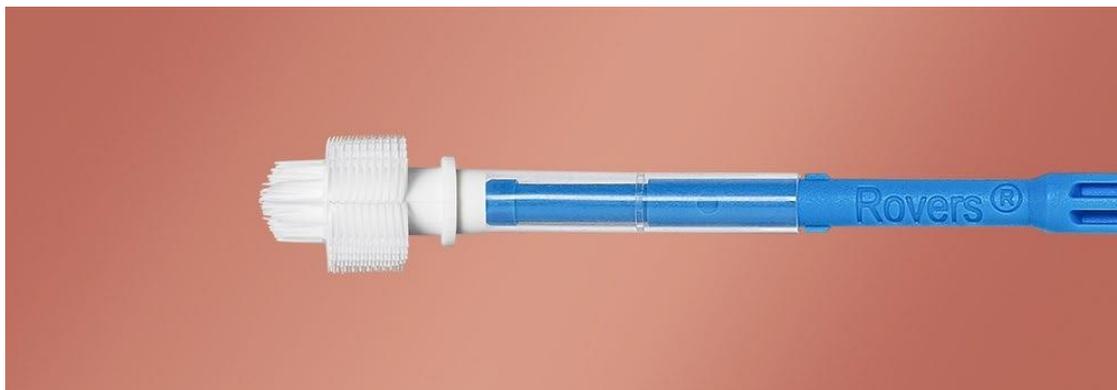
A comunidade científica sugere que a técnica BB Oral-CDx<sup>®</sup> apresenta resultados potencialmente valiosos e promissores no diagnóstico de lesões com potencial de malignização e/ou lesões cancerosas iniciais. Entretanto, sua indisponibilidade fora do território americano e seu custo elevado tornam seu uso inviáveis em algumas localidades.

Nesse sentido, pesquisadores do mundo inteiro intensificaram suas pesquisas com o intuito de identificar ou desenvolver dispositivos substitutos para a BB Oral-CDx<sup>®</sup>. Alguns autores indianos utilizaram escovas de dente tradicionais para a coleta de células e observaram uma similaridade com os resultados obtidos com a escova de cerdas plástica, já que os resultados apresentavam um alto valor preditivo positivo e um baixo valor preditivo negativo, entretanto, muito abaixo dos resultados obtidos com a BB Oral-CDx<sup>®</sup>. Seguindo essa mesma teoria, foi lançada no mercado europeu pela Rovers Medical Device um outro dispositivo de coleta denominado Orcelllex<sup>®</sup> Brush (Figura 4) que permite, segundo seu fabricante, a coleta de células intra-epiteliais de todas as camadas do epitélio, que podem ser utilizadas nas CML e nas pesquisas de PCR graças à sua alta celularidade e facilidade de uso<sup>22,24</sup>.

A comunidade científica já percebeu que o problema das altas taxas de falsos positivos detectados pela CML pode ser resolvido pela substituição da escova tradicional de coleta (Citobrush<sup>®</sup>) por uma escova plástica mais abrasiva e melhora os resultados obtidos por esse exame, chegando muito próximo dos resultados obtidos com a BB Oral-CDx<sup>®</sup>. Desta forma, seria possível utilizar a CML como meio de diagnóstico para as lesões com potencial de malignização identificadas pela

inspeção clínica do dentista, o que aumentaria o número de lesões iniciais diagnosticadas e aumentaria a taxa de cura dos pacientes.

**Figura 4 - Orcellex® Brush.**



Fonte: Orcellex<sup>24</sup>

A partir da indisponibilidade desses dispositivos no Brasil, desenvolvemos um novo modelo de escova de cerda plástica (protótipo). Este dispositivo foi então utilizado junto com a escova Citobrush® na avaliação dos pacientes da Clínica Odontológica da Universidade Santo Amaro. (UNISA).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Específico**

- Propor um novo modelo de instrumento de coleta para raspado oral com o objetivo principal de melhorar a qualidade das amostras a fim de padronizar a CML como método de rastreamento das LPM em cavidade oral.

#### **3.2 Objetivos Inespecíficos**

- Comparar a eficácia da coleta de material celular da cavidade oral através do uso de um novo modelo de escova de cerdas plásticas (denominada de protótipo) para a avaliação citopatológica de tecido oral normal removido da mucosa jugal e de tecido alterado de lesão clínica;
- Comparar a efetividade da escova protótipo com a escova convencional Citobrush®;
- Comparar a concordância entre os resultados citológicos obtidos com os dois modelos de escovas (tradicional e protótipo) com os resultados do exame histopatológico (padrão ouro), realizado nos pacientes com a presença de lesão clínica.

## **4 METODOLOGIA**

Foi feito um estudo individualizado, transversal observacional do tipo Ensaio Clínico, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santo Amaro via Plataforma Brasil em 10/08/17 sob o CAAE: 72411517.5.0000.0081. As amostras celulares foram analisadas por microscopia óptica por 02 (dois) citologistas, em estudo cego. Foram avaliados 60 pacientes da Clínica Odontológica da UNISA que, após concordarem em participar do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – (Anexo B) foram divididos em 2 (dois) grupos: Grupo 1 constituído por 14 pacientes sem lesão clínica e Grupo 2 constituído por 46 pacientes com lesão clínica.

### **4.1 Protótipo de Escova**

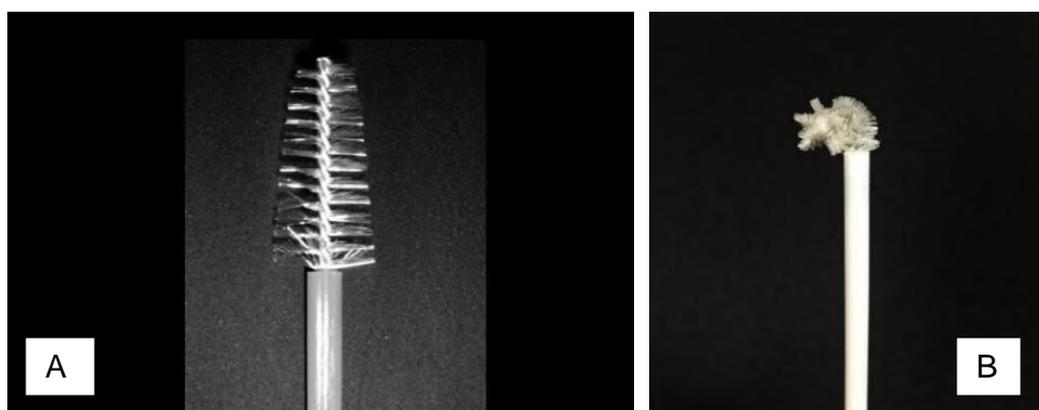
Baseada nos instrumentos de coleta existentes no mercado brasileiro, em especial na escova Citobrush®, a escova protótipo propõe algumas modificações nas cerdas e um novo formato de cabeça, visando proporcionar um movimento rotacional da escova na mucosa oral, visando facilitar a remoção celular de regiões queratinizadas como o palato duro e rebordo alveolar e, de regiões mais posteriores da boca.

A escova protótipo tem a mesma base da escova cilíndrica convencional Citobrush®, porém a parte ativa da escova (cabeça) foi modificada para um formato circular e espiral. A cabeça da escova é fabricada com cerdas de nylon do tipo “cristal”, envoltas em arame de inox ref. 304 e cabo plástico termoresistente de 2,5 mm de diâmetro por 100mm de comprimento (Figura 5). Todos os materiais da escova são compatíveis com os métodos de esterilização físicos preconizados pela WHO, 2017<sup>15</sup>.

### **4.2 Avaliações Clínicas**

Foram avaliados pacientes de ambos os gêneros, na faixa etária entre 20 e 70 anos, que após a assinatura do TCLE, responderam um questionário de cunho sociodemográfico e epidemiológico coletados em ficha clínica modificada da Disciplina de Semiologia e Propedêutica Clínica da Universidade Santo Amaro (Apêndice A) , utilizando como variáveis a idade, gênero, grau de instrução, fatores predisponentes (tabaco, álcool), histórico médico e medicações utilizadas.

**Figura 5 – a) Escova plástica convencional Citobrush®. b) Protótipo de escova de cerda plástica**



#### Critério de Inclusão

- ✓ Pacientes que aprovaram participar da pesquisa e assinaram o TCLE.
- ✓ Pacientes que apresentaram ou não diagnóstico clínico de lesão de cavidade oral.

#### Critérios de Exclusão

- ✓ Pacientes que se recusaram a participar da pesquisa ou de assinarem o TCLE.
- ✓ Pacientes com lesão clínica que não puderam ser submetidos a exame histopatológico.

Os pacientes receberam orientação sobre cada um dos procedimentos que seriam realizados, possíveis incômodos e sensibilidade após os procedimentos de raspagem e remoção tecidual. Com relação à utilização das escovas para a remoção do escovado, os pacientes foram orientados que se tratava de um procedimento indolor, sem a necessidade de aplicação de qualquer tipo de anestesia. Quanto às coletas por escovado, foi explicado que primeiro seria coletado material utilizando uma escova

tradicional, e logo após outra coleta, deslocada cerca de 1 mm da primeira, utilizando como instrumento de coleta a escova protótipo. Após as explicações gerais sobre os procedimentos foi pedido aos pacientes que assinassem o TCLE.

Uma vez autorizada a realização do estudo, os pacientes foram posicionados na cadeira odontológica em posição inclinada, com a presença de iluminação do refletor odontológico para a realização do exame físico intraoral. Após a inspeção completa da cavidade oral, os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo 1, composto por pacientes com a presença clínica de lesões brancas ou, lesões brancas com permeio avermelhado com aspecto clínico e hipótese diagnóstica compatíveis com as LPM classificadas pela WHO (2017)<sup>15</sup>, e, Grupo 2, composto por pacientes sem a presença de lesão clínica.

Nos pacientes do Grupo 2, foram coletados apenas material celular para CML com os dois modelos de escova, e nos pacientes do Grupo 1 foram coletados material celular com os dois modelos de escova e também foi coletado material para a realização de exame histopatológico do tecido alterado.

#### **4.2.1 Coleta de Material para Avaliação Celular e Histopatológica**

Nos pacientes sem lesão clínica macroscópica, foi realizada a abrasão da mucosa jugal bilateral na altura da linha de oclusão para obtenção do material celular utilizando uma escova de cerdas plásticas (Citobrush®). A região escolhida foi o centro da mucosa jugal na altura da linha da mordida, onde a escova realizou movimento rotacional sobre o próprio eixo (cerca de 10 voltas) nos sentidos horário e anti-horário, bilateralmente; a escova foi destacada do cabo e colocada dentro de um frasco contendo meio líquido preservante da marca Cellpreserv™ e identificada por uma etiqueta de cor vermelha, contendo apenas o número de identificação do paciente.

Em seguida, utilizando a escova de cerdas plásticas idealizada pelo pesquisador do trabalho (protótipo), foi realizada a abrasão das mesmas áreas deslocando-se 1 mm da região analisada pelo primeiro dispositivo, utilizando a mesma técnica descrita acima. Da mesma forma, ao final da coleta, a escova protótipo foi destacada de seu cabo e colocada dentro de outro frasco de coleta em meio líquido da marca Cellpreserv™ identificada por uma etiqueta de cor verde, contendo apenas

o número do paciente em questão. Todas as amostras celulares foram encaminhadas para o PAPLAB, laboratório de citopatologia do Unisa Research Center (URC) para preparo do material e análise das lâminas.

Nos pacientes onde foi possível realizar a caracterização macroscópica de lesão branca, a abrasão foi realizada na área de lesão. Com uma escova de cerdas plásticas tradicional (Citobrush®) sobre a lesão, foi realizado um movimento rotacional no próprio eixo (cerca de 10 voltas) nos dois sentidos (horário e anti-horário); terminada a primeira coleta, a escova foi destacada do cabo e colocada dentro do frasco de coleta em meio líquido da marca Cellpreserv™ identificada por uma etiqueta de cor vermelha, contendo apenas o número de identificação do paciente.

Em seguida, utilizando a escova de cerdas plásticas idealizada pelo pesquisador (protótipo), foi realizada a abrasão da área de lesão, porém adjacente à primeira coleta, utilizando a mesma técnica descrita acima. Da mesma forma, ao final da coleta, a escova protótipo foi destacada de seu cabo e colocada dentro de outro frasco de coleta em meio líquido da marca Cellpreserv™, identificada agora por uma etiqueta de cor verde, contendo apenas o número de identificação do paciente.

**Figura 6 - Punch descartável utilizado para a remoção de fragmento tecidual.**



Terminada a coleta celular, foi realizado biópsia incisional na área de lesão clínica com o auxílio de um Punch de 0,3mm (Figura 6), tomando-se o cuidado de remover parte de tecido sadio e parte de tecido alterado; o fragmento tecidual foi

preservado em frasco plástico contendo formol a 10% identificado com o número do paciente e analisado posteriormente pelo departamento de patologia da Universidade de São Paulo (USP), que emitiu laudo descritivo das alterações histopatológicas encontradas nas amostras.

#### 4.2.2 Citologia em Meio Líquido (CML)

Para preservar a estrutura celular, as proteínas e, principalmente, o material genético das amostras, todo o material coletado pelos dois modelos de escova (tradicional e protótipo) foi preservado em meio líquido conservante à base de metanol, contido nos potes plásticos e mantidos hermeticamente fechados. O material preservado (etiquetas verde e vermelha) foi processado automaticamente no equipamento KLP 2000 da empresa Kolplast® (Figura 7).

**Figura 7 - Equipamento KLP 2000 da empresa Kolplast**

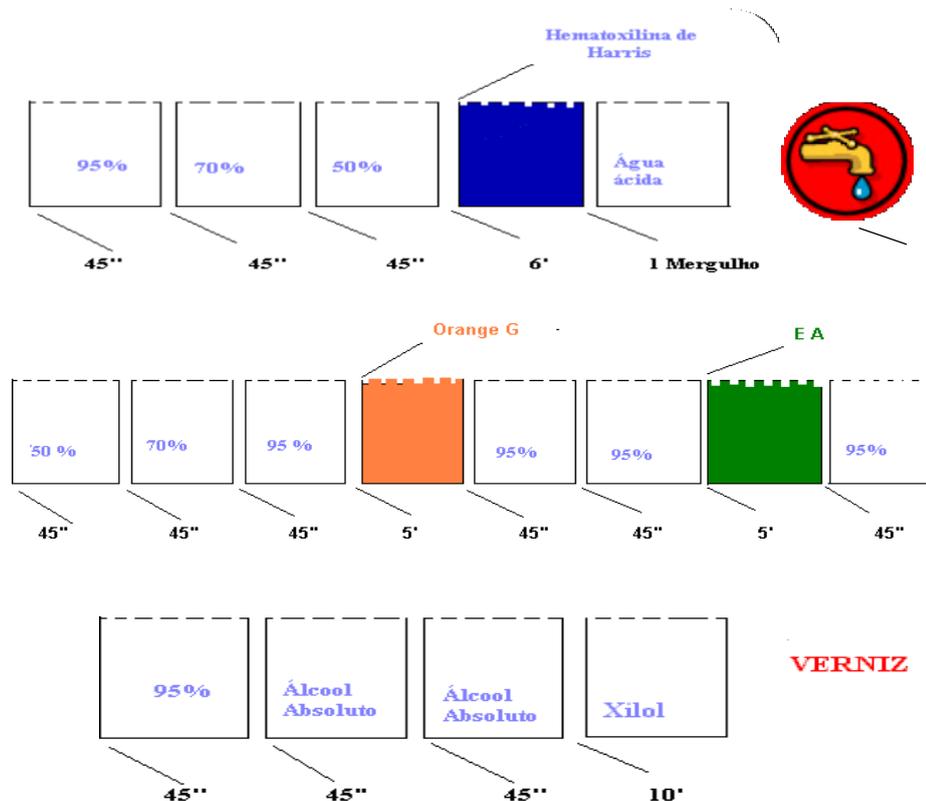


Fonte: URC

A metodologia de preparo das lâminas consiste em colocar o frasco com a amostra celular dentro do equipamento, mantendo-o devidamente seguro na bandeja suporte para que a mesma seja centrifugada e homogeneizada por turbilhonamento para reduzir a presença de artefatos de dessecação. Em seguida, o material passa

por um filtro que retém apenas as células epiteliais, removendo hemácias, muco e outros elementos indesejáveis. Os componentes celulares restantes são direcionados para a fixação primária em lâmina de vidro (imprinting) e fixação química com álcool 95° para depois ser submetido à coloração pela metodologia de Papanicolaou<sup>25</sup>.

**Figura 8 - Fases da Coloração de Papanicolaou**



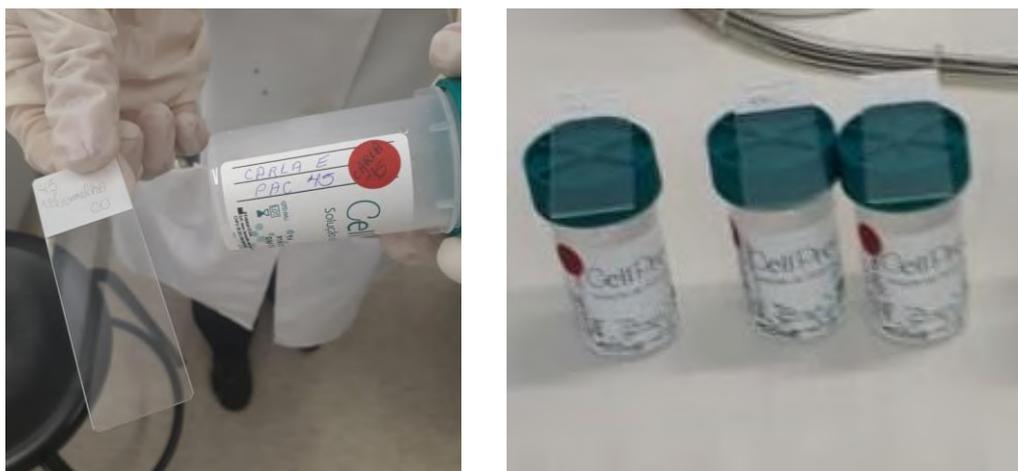
Fonte: Profa. Priscila Paruci

A coloração de Papanicolaou é realizada em 4 fases: hidratação, desidratação, diafanização e fixação, conforme o esquema da Figura 8. Na fase de hidratação, as lâminas são mergulhadas 45 vezes em cubas contendo álcool 95%, álcool 70% e álcool 50%, respectivamente. Na sequência, são mergulhadas por 4 minutos em Coloração Nuclear (Hematoxilina de Harris – HH), em seguida mergulhadas uma única vez em água ácida (ácido clorídrico a 0,2% - 400ml de álcool 50% + 2ml de ácido clorídrico) e lavadas posteriormente em água corrente por 5 minutos. Na fase de desidratação as lâminas são novamente mergulhadas por 45 vezes em cubas contendo álcool, porém na sequência oposta, álcool 50%, álcool 70% e álcool 95%,

mergulhadas por 3 minutos em corante diferenciador de citoplasma (Orange G) e mergulhadas em álcool 95% por 2 sequências de 45 mergulhos. Para finalizar, as lâminas são mergulhadas por 3 minutos no corante de citoplasma eosina alcoólica (EA 36), e novamente mergulhadas em álcool 95% por 2 sequências de 45 mergulhos. A *fase de diafanização* é feita com o mergulho das lâminas em álcool absoluto por 2 sequências de 2 minutos e finalizada com a imersão das mesmas em xilol por 5 minutos. Na *Fase de Fixação* é aplicado verniz sobre a lâmina e fixada uma lamínula com a utilização de “goma”.

Para comprovar a eficiência do protótipo como instrumento viável de coleta, 02 (dois) citologistas analisaram as lâminas contendo as amostras celulares, etiquetas verde e vermelha (Figura 9) por microscopia óptica em estudo cego (Figura 10). Foram comparados os resultados das análises dos 2 citologistas para as variáveis qualidade da amostra, células predominantes nas amostras e, resultado da citologia.

**Figura 9- Preparo das lâminas**



Fonte: URC

Enquanto os laudos da CML são emitidos com base na Classificação de Bethesda<sup>26</sup>, adaptada para lesões de cavidade oral, as biópsias seguem a classificação proposta pela WHO<sup>15</sup> para diferenciar os graus de displasia; desta forma, para facilitar a comparação dos dois métodos diagnósticos, o presente trabalho propõe uma correlação entre as duas classificações, conforme a Tabela 2.

A atual definição do INCA para adequabilidade da amostra publicada na Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais 2012<sup>27</sup> estabelece que as amostras citológicas podem ser classificadas como satisfatória, quando a amostra apresenta células em quantidade suficiente, bem distribuídas, fixadas e coradas, de tal modo que sua visualização permita uma conclusão diagnóstica ou, insatisfatória, quando a leitura da amostras estiver prejudicada (mais de 75% do esfregaço) por razões de natureza técnica (presença de sangue, piócitos, artefatos de dessecação, contaminantes externos ou intensa superposição celular ou por baixa amostragem celular (menos de 10% do esfregaço)<sup>27</sup>. No caso dos exames anatomopatológicos, o material é classificado como insuficiente, quando a amostra não é representativa, impossibilitando o diagnóstico.

**Tabela 1: Correlação entre o sistema Bethesda<sup>25</sup> e a Classificação da WHO<sup>15</sup>**

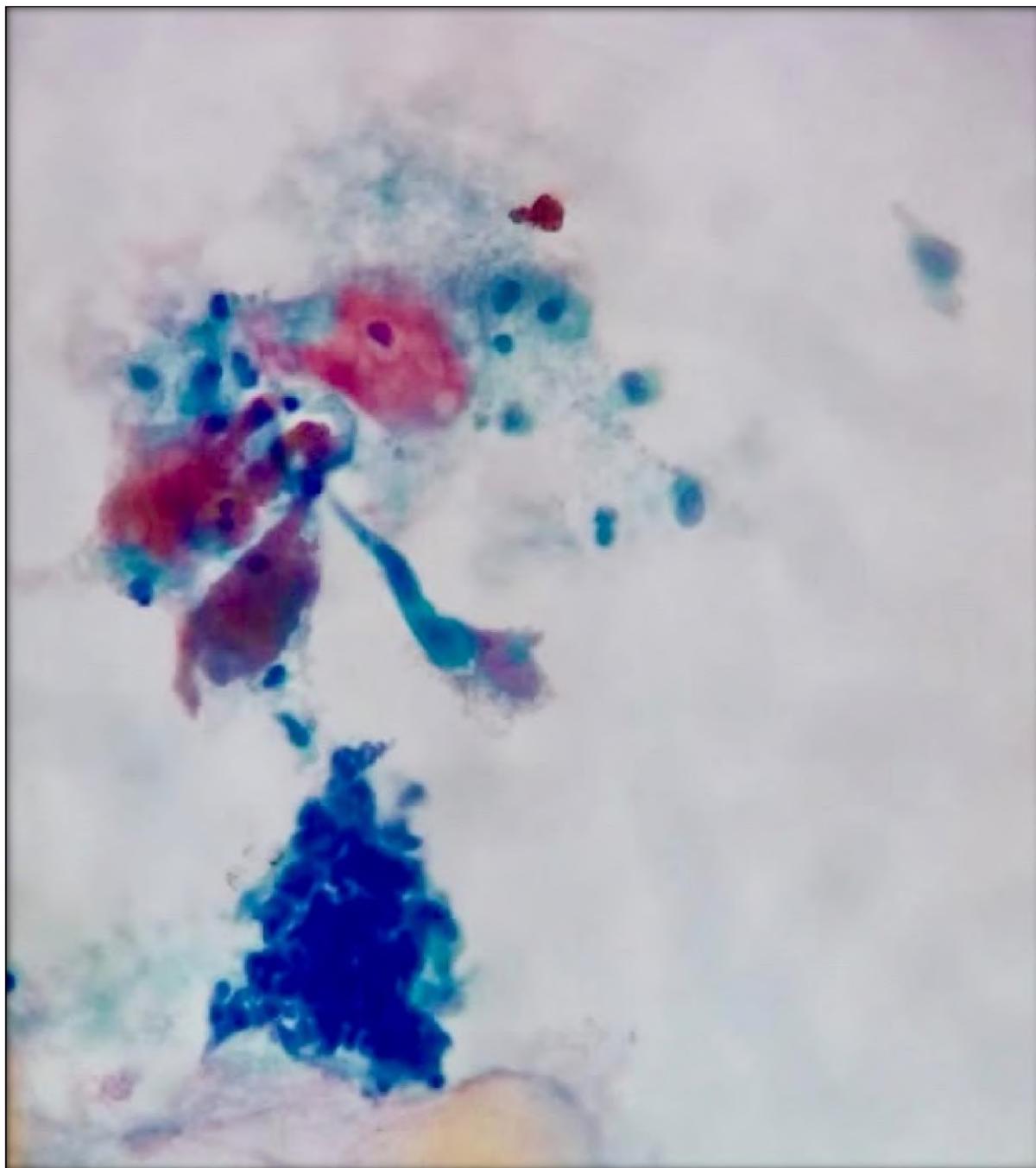
<b>CLASSIFICAÇÃO BETHESDA</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO WHO</b>
Amostra Insuficiente	Material Insuficiente
Citologia Normal	Tecido Normal
Citologia Inflamatória (reativa)	Processo Inflamatório
LSIL Oral	Displasia Leve
HSIL /Carcinoma in situ	Displasia moderada / severa / Carcinoma in situ
Carcinoma de células escamosas	Carcinoma de células escamosa

#### **4.2.3 Método Histopatológico**

O material fixado em formalina a 10% foi submetido ao processo de fixação e emblocamento realizado pelo equipamento Laika 2010. Os blocos de parafina foram cortados em micrômetro e o material tecidual fixado em lâmina de vidro. As amostras foram avaliadas em estudo cego por microscopia óptica pelo Departamento de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da USP (FOUSP), após a coloração do

tecido pelo método de Hematoxilina e Eosina. Os laudos descritivos das alterações teciduais foram emitidos pelo mesmo departamento.

**Figura 10 - Imagem do exame citopatológico submetido à coloração pela metodologia de Papanicolau utilizando escovado da escova protótipo. Observa-se células epiteliais de uma lesão branca da mucosa bucal com a presença de células oriundas das camadas superficial (rosa) e intermediária (azul), além da presença de uma célula displásica.(PAPx40)**



#### 4.2.4 Análise Estatística

Os resultados da pesquisa foram coletados e armazenados em planilha Excel para serem analisados posteriormente. O software utilizado para a análise dos dados foi o Biostart, e os gráficos e tabelas foram criados a partir dos programas da Microsoft Word e Excell. Foram realizados testes de concordância conforme a natureza das variáveis, sendo fixado como nível de significância  $p < 0,05$ . Para a análise dos resultados aplicou-se o teste Kappa (Landis, 1977)<sup>28</sup>, com o objetivo de estudar as seguintes concordâncias de resultados:

- ✓ Concordância entre as avaliações dos examinadores que participaram da análise das lâminas em relação à viabilidade das células no material coletado, quanto ao tipo de célula predominante na lâmina e, quanto ao resultado da citologia.
- ✓ Concordância entre os dois modelos de escova no que diz respeito a cada uma das características acima relacionadas.

O valor do Coeficiente de Concordância Kappa pode variar de 0 até 1. Quanto mais próximo de 1 for seu valor, maior será o indicativo de que existe uma concordância entre os examinadores, e quanto mais próximo do zero, maior será o indicativo de que a concordância é puramente aleatória. O quadro 4 apresenta a interpretação do valor de Kappa, sugerida por Landis<sup>28</sup>.

Quadro 4 - Interpretação do valor Kappa<sup>28</sup>

Valor de Kappa	Interpretação
Menor que zero	Insignificante
Entre 0 e 0,2	fraca
Entre 0,21 e 0,4	razoável
Entre 0,41 e 0,6	moderada
Entre 0,61 e 0,8	forte
Entre 0,81 e 1	Quase perfeita

## 5 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

De acordo com os prontuários clínicos dos 60 pacientes avaliados na Clínica Odontológica da Universidade Santo Amaro, 46 pacientes que aceitaram participar da pesquisa apresentavam lesão clínica (76,67%) enquanto 14 pacientes definiram sua procura pelo serviço como rotina (23,33%). Os pacientes estão representados por 22 homens (36,67%) e 38 mulheres (63,33%) com faixa etária entre 18-70 anos. O estudo analisou o grau de escolaridade dos pacientes, e observou que praticamente a metade deles (31 pacientes) frequentou apenas o ensino fundamental. (Tabela 3).

**Tabela 2 – Fatores Sociodemográficos**

VARIÁVEL	n=60	
	n	%
<b>GÊNERO</b>		
Feminino	38	63,33
Masculino	22	36,67
<b>GRAU DE ESCOLARIDADE</b>		
Fund. I e II	31	51,67
Médio	16	26,67
Superior	13	21,67
<b>QUEIXA PRINCIPAL</b>		
Rotina	14	23,33
Presença de lesão	46	76,67

Do total de pacientes que responderam a anamnese, 25 (41,67%) se declararam etilistas, tabagistas e/ou usuários de drogas ilícitas, enquanto os outros 35 pacientes (58,33%) declararam não ter contato com nenhum desses fatores predisponentes. Todos os 6 pacientes etilistas (18,33%) declararam associar o álcool ao tabagismo (15,00%), ou às drogas (3,33%), sendo a maconha a droga mais utilizada, seguida da cocaína e do Crack. Após o exame físico dos 60 pacientes, 14 pacientes (23,33%) não apresentaram nenhuma alteração clínica visível, enquanto 46 pacientes (76,67%) apresentaram lesão clínica visível, caracterizados por 41 placas brancas (68,33%) e 5 pápulas brancas (8,34%). A região de maior prevalência das

lesões foi a mucosa jugal (34,78%), seguida pelas regiões de rebordo alveolar (30,43%), língua (13,04%), gengiva e mucosa labial (8,70% cada), conforme os dados contidos na tabela 4.

**Tabela 3 - Fatores Epidemiológicos**

VARIÁVEL	n=60	n	%
<b>FATORES PREDISPOANTES</b>			
Ausência	Presença		
	25 (41,67%)		
35 ( 58,33%)	Etilismo	0	0,00%
	Tabagismo	15	25,00%
	Drogas	1	1,67%
	Etilismo e tabaco	4	15,00%
	Tabaco + drogas	3	5,00%
	Etilismo+tabagismo+droga	2	3,33%
<b>LESAO FUNDAMENTAL</b>			
Ausência de lesão	Presença de Lesão		
	46 (76,67%)		
14 (23,33%)	Placa	41	68,33%
	Pápula	5	8,34%
<b>PREVALÊNCIA DAS LESÕES</b>			
Mucosa Jugal	Rebordo Alveolar	Língua	Outros
16 (34,78%)	14 (30,43%)	6 (13,04%)	8 (17,40%)

Após o exame físico, foram coletadas amostras duplicadas dos 60 pacientes, utilizando em uma delas, a escova tradicional, e na outra, a escova protótipo para a obtenção de escovado para realização de CML. O trabalho analisou o grau de concordância entre os dados analisados pelos dois citologistas quanto aos dois modelos de escova (tradicional e protótipo) para as seguintes variáveis: qualidade da amostra, tipo de célula predominante nas amostras, e, resultado final da citologia. Os

comparativos desses dados estão dispostos nas tabelas a seguir. Os dados dos dois citologistas foram comparados a partir do Teste de Coeficiente de Concordância de Kappa (KW) para cada variável e para cada escova.

A análise do material quanto à qualidade da amostra a partir da escova tradicional estão dispostos na tabela 5 e classifica a amostra como satisfatória ou insatisfatória para leitura. Quando comparados os resultados obtidos pelos 2 citologistas quanto à qualidade da amostra para a escova tradicional, observou-se 95% de concordância entre os examinadores, com 49 amostras classificadas como satisfatórias pelo examinador 1 contra 50 amostras classificadas como satisfatórias para o examinador 2 e, 11 amostras classificadas como insatisfatórias pelo examinador 1 contra 10 amostras classificadas como satisfatórias para o examinador 2. O Coeficiente de Concordância foi classificado como quase perfeita, segundo a classificação de Landis<sup>27</sup> com KW=0,83 ( $P \leq 0,0001$ ) e  $z=10,31$ .

**Tabela 4 – Classificação do material quanto à qualidade da amostra a partir da escova tradicional.**

<b>Escova Tradicional - Quanto a amostra</b>			
	<b>EXAMINADOR. 2</b>		
<b>EXAMINADOR. 1</b>	<b>INSATISFATÓRIO</b>	<b>SATISFATÓRIO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>INSATISFATÓRIO</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>11</b>
<b>SATISFATÓRIO</b>	<b>1</b>	<b>48</b>	<b>49</b>
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>50</b>	<b>60</b>

**Teste Kappa – Coeficiente de Concordância**

KW = 0,83 ( $P \leq 0,0001$ )

$z= 10,31$

concordância observada de 95%

A análise do material quanto à qualidade da amostra a partir da escova protótipo estão dispostos na tabela 6. Quando comparados os resultados obtidos pelos 2 citologistas quanto à qualidade da amostra para a escova protótipo, observou-se 97% de concordância entre os examinadores, com 48 amostras classificadas como satisfatórias pelo examinador 1 contra 50 amostras classificadas como satisfatórias para o examinador 2, e 12 amostras classificadas como insatisfatórias pelo examinador 1, contra 10 amostras classificadas como satisfatórias para o examinador

2. O Coeficiente de Concordância foi classificado como quase perfeito, segundo a classificação de Landis<sup>27</sup> com  $KW=0,89$  ( $P \leq 0,0001$ ) e  $z=13,95$ .

**Tabela 5 – Classificação do material quanto à amostra a partir da escova protótipo.**

Escova Protótipo - Quanto a amostra			
	EXAMINADOR. 2		
EXAMINADOR. 1	INSATISFATÓRIO	SATISFATÓRIO	TOTAL
INSATISFATÓRIO	10	2	12
SATISFATÓRIO	0	48	48
	10	50	60

**Teste Kappa – Coeficiente de Concordância**

$KW = 0,89$  ( $P \leq 0,0001$ )

$z = 13,95$

concordância observada de 97%

A análise do material quanto às células predominantes nas lâminas a partir da escova tradicional estão dispostos na tabela 7 e classifica as células predominantes na amostra como superficial, intermediária ou basal; as lâminas que não puderam ser analisadas foram classificadas como insatisfatórias. Quando comparados os resultados obtidos pelos 2 citologistas quanto às células predominantes nas amostras obtidas com a escova tradicional, observou-se 61,7% de concordância entre os examinadores. Das 60 lâminas, 11 foram classificadas como insatisfatórias pelo examinador 1, e, portanto, não puderam ser analisadas contra 10 para o examinador 2. Para os tipos predominantes de células nas amostras, o examinador 1 observou apenas a presença de células superficiais, enquanto o examinador 2 observou 30 amostras com a presença de células superficiais e 20 amostras com a presença de células intermediárias. O Coeficiente de Concordância para a escova tradicional foi classificado como moderadamente significativo, segundo a classificação de Landis<sup>27</sup> com  $KW=0,60$  ( $P \leq 0,0001$ ) e  $z=4,15$ .

Os resultados da análise do material obtido a partir da escova protótipo para essa mesma variável estão dispostos na tabela 8, na qual também foram classificadas como insatisfatórias as lâminas que não puderam ser analisadas, sendo 10 lâminas para o examinador 1, contra 12 do examinador 2. Para os tipos predominantes de

células nas amostras, foram observados os mesmos resultados obtidos com a escova tradicional para o examinador 1, ou seja, apenas a presença de células superficiais enquanto o examinador 2 observou a presença de células superficiais em 24 lâminas e células intermediárias em 26 lâminas. A comparação dos resultados dos dois examinadores mostrou uma concordância de 53,34%, sendo classificada como moderadamente significativa, segundo a classificação de Landis<sup>28</sup> com Coeficiente de Concordância KW=0,49 ( $P \leq 0,0001$ ) e  $z=4,66$ .

**Tabela 6 – Classificação do material quanto à célula predominante a partir da escova tradicional**

Escova Tradicional - Quanto Cel. Predominante					
EXAMINADOR 1	EXAMINADOR 2				
	Insatisfatório	Superficial	Intermediaria	Basal	Total
Insatisfatório	<b>9</b>	2	0	0	11
Superficial	1	<b>28</b>	20	0	49
Intermediaria	0	0	<b>0</b>	0	0
Basal	0	0	0	<b>0</b>	0
	10	30	20	0	60

**Teste Kappa – Coeficiente de Concordância**

KW = 0,60 ( $P \leq 0,0001$ )

$z = 4,15$

concordância observada: 61,70%

**Tabela 7 – Classificação do material quanto à célula predominante a partir da escova protótipo**

Escova Protótipo - Quanto Cel. Predominante					
EXAMINADOR 1	EXAMINADOR 2				
	Insatisfatório	Superficial	Intermediaria	Basal	Total
Insatisfatório	<b>10</b>	2	0	0	12
Superficial	0	<b>22</b>	26	0	48
Intermediaria	0	0	<b>0</b>	0	0
Basal	0	0	0	<b>0</b>	0
	10	24	26	0	60

**Teste Kappa – Coeficiente de Concordância**

KW = 0,49 ( $p < 0,0001$ )

$z = 4,66$

concordância observada: 53,34%

O presente trabalho também comparou a classificação do material coletado pelos dois modelos de escovas quanto ao resultado final da citologia. As lâminas que não puderam ser analisadas foram classificadas como insatisfatórias, enquanto as amostras foram classificadas como normal, inflamatória ou displásica. Por conta da pequena incidência de amostras classificadas com algum grau de displasia, o presente trabalho optou por colocar todas as amostras com algum tipo de DEOs (leves, moderadas e severas) sobre a mesma denominação. O resultado das análises dos 2 citologistas para as amostras obtidas a partir da escova tradicional quanto ao resultado da citologia estão expostos na tabela 9.

**Tabela 8 - Classificação do material quanto ao resultado a partir da escova tradicional**

Escova Tradicional - Quanto Resultado					
	EXAMINADOR 2				
EXAMINADOR 1	Insatisfatório	Normal	Inflamatório	Displasia	TOTAL
Insatisfatório	<b>9</b>	0	2	0	11
Normal	1	<b>3</b>	3	0	7
Inflamatório	0	17	<b>18</b>	1	36
Displasia	0	1	3	<b>2</b>	6
Total	10	21	26	3	60

**Teste Kappa – Coeficiente de Concordância**

KW = 0,60 (p<0,0001)

z= 4,15

concordância observada: 53,34%

Quando comparados os resultados apresentados pelos 2 citologistas quanto ao resultado da citologia obtidos a partir da escova tradicional, observou-se 53,34% de concordância entre os examinadores. Das 60 lâminas, 11 foram classificadas como insatisfatórias pelo examinador 1, e portanto, não puderam ser analisadas contra 10 para o examinador 2. O examinador 1 classificou 7 lâminas como normal, 36 lâminas como inflamatórias e 6 lâminas como displásicas, enquanto que o examinador 2 classificou 21 lâminas como normais, 26 lâminas como inflamatórias e 3 lâminas como displásicas. O coeficiente de concordância da escova tradicional para

a variável resultado da citologia foi de  $KW=0,60$  ( $p<0,0001$ ) e  $z=4,15$ , sendo classificada como moderadamente significativa, segundo a classificação de Landis<sup>28</sup>.

As análises das amostras obtidas a partir da escova protótipo quanto ao resultado da citologia, estão dispostas na tabela 10, onde o índice de concordância entre os citologistas chegou a 73,33%. O examinador 1 classificou 10 lâminas como normais, 30 lâminas como inflamatórias e 8 lâminas como displásicas, enquanto o examinador 2 classificou 6 lâminas como normais, 38 lâminas como inflamatórias e 6 lâminas como displásicas. O coeficiente de concordância entre os dois examinadores foi de  $KW=0,78$  ( $p<0,0001$ ) e  $z=7,85$ , sendo classificada como fortemente significativa, segundo a classificação de Landis<sup>28</sup>.

**Tabela 9 - Classificação do material quanto ao resultado a partir da escova protótipo**

Escova Protótipo - Quanto Resultado					
EXAMINADOR 2					
EXAMINADOR 1	Insatisfatório	Normal	Inflamatório	Displasia	TOTAL
Insatisfatório	<b>10</b>	0	2	0	12
Normal	0	<b>3</b>	7	0	10
Inflamatório	0	3	<b>26</b>	1	30
Displasia	0	0	3	<b>5</b>	8
Total	10	6	38	6	60

**Teste Kappa – Coeficiente de Concordância**

$KW = 0,78$  ( $p<0,0001$ )

$z = 7,85$

concordância observada: 73,34%

Quando o estudo analisou os resultados da citologia individualmente, verificou-se que do total de lâminas classificadas como DEO, sejam elas leve, moderada ou severa, 4 delas (amostras 47 e 55 da escova tradicional e, amostras 40 e 48 da escova protótipo) foram coletadas em pacientes sem a presença de lesão clínica (mucosa normal), e portanto, identificadas preventivamente (tabelas 11 e 12). A partir dos resultados descritivos das biópsias realizadas no Departamento de Patologia da USP, foi possível correlacionar as características teciduais das amostras com a classificação sugerida na Tabela 2 e determinar a frequência de cada resultado; quando analisadas de maneira geral observou-se que 50% das amostras analisadas

foram classificadas como processos reativos ou inflamatórios, 23,33% como displásicos e 26,67% como tecido normal, conforme tabela13.

Ao comparar os resultados das citologias observados pelos 2 examinadores, para as amostras obtidas pelos dois modelos de escovas com os resultados histopatológicos das biópsias, observou-se concordância significativa apenas para os resultados classificados como inflamatórios e uma fragrant discordância entre os outros resultados.

**Quadro 5 - Concordância entre os resultados da CML das amostras coletadas com a escova tradicional e os resultados das biópsias**

QUANTO AO RESULTADO - ESCOVA TRADICIONAL									
LAM	EXAM 1	EXAM 2	BIÓPSIA	DESCRITIVO	LAM	EXAM 1	EXAM 2	BIÓPSIA	DESCRITIVO
1	2	1	4	LPM	31	2	1	2	Lesão reativa
2	2	1	2	Lesão reativa	32	0	0	2	Lesão reativa
3	0	2	2	Lesão reativa	33	2	1	2	Lesão reativa
4	2	2	3	LPM	34	2	2	2	Lesão reativa
5	2	2	2	Lesão reativa	35	0	0	3	LPM
6	2	2	2	Lesão reativa	36	2	2	2	PICI
7	3	2	2	Doença infecciosa	37	2	2	3	LPM
8	0	0	4	LPM	38	2	1	2	PICI
9	3	3	4	Doença infecciosa	39	1	0	2	Lesão reativa
10	2	1	4	LPM	40	1	1	1	Mucosa Normal
11	0	0	1	Mucosa Normal	41	2	2	1	Mucosa Normal
12	1	2	2	Lesão reativa	42	1	1	1	Mucosa Normal
13	1	2	3	LPM	43	2	1	1	Mucosa Normal
14	1	2	1	Mucosa Normal	44	2	2	1	Mucosa Normal
15	2	1	2	Lesão reativa	45	2	1	1	Mucosa Normal
16	2	2	2	Lesão reativa	46	2	2	1	Mucosa Normal
17	2	3	2	Lesão reativa	47	4	2	1	Mucosa Normal
18	0	0	3	LPM	48	2	2	1	Mucosa Normal
19	2	1	2	Lesão reativa	49	2	1	1	Mucosa Normal
20	2	1	2	Lesão reativa	50	2	1	1	Mucosa Normal
21	0	0	3	LPM	51	3	3	3	LPM
22	2	1	2	Lesão reativa	52	0	0	2	Doença infecciosa
23	2	2	2	Lesão reativa	53	0	0	2	Lesão reativa
24	2	1	2	Lesão reativa	54	0	0	2	Lesão reativa
25	1	1	3	LPM	55	3	2	1	Mucosa Normal
26	2	2	3	LPM	56	0	2	2	PICI
27	2	1	3	LPM	57	2	2	2	Lesão reativa
28	2	2	2	PICI	58	2	2	1	Mucosa Normal
29	2	1	2	Lesão reativa	59	2	2	1	Mucosa Normal
30	4	1	2	Lesão reativa	60	2	2	4	LPM

LEGENDA	
0	INSATISFATÓRIO
1	NORMAL
2	INFLAMATÓRIO
3	LSIL
4	HSIL
5	CEC

**Quadro 6 - Concordância entre os resultados da CML das amostras coletadas com a escova protótipo e os resultados das biópsias**

QUANTO AO RESULTADO - ESCOVA PROTOTIPO									
LAM	EXAM 1	EXAM 2	BIÓPSIA	DESCRITIVO	LAM	EXAM 1	EXAM 2	BIÓPSIA	DESCRITIVO
1	0	2	4	LPM	31	0	0	2	Lesão reativa
2	2	2	2	Lesão reativa	32	0	0	2	Lesão reativa
3	2	1	2	Lesão reativa	33	0	0	2	Lesão reativa
4	2	2	3	LPM	34	0	0	2	Lesão reativa
5	3	3	2	Lesão reativa	35	0	0	3	LPM
6	2	2	2	Lesão reativa	36	3	3	2	PICI
7	3	2	2	Lesão infecciosa	37	2	2	3	LPM
8	0	2	4	LPM	38	2	2	2	PICI
9	3	3	4	Lesão infecciosa	39	2	2	2	Lesão reativa
10	2	2	4	LPM	40	3	3	1	Mucosa Normal
11	0	0	1	Mucosa Normal	41	2	2	1	Mucosa Normal
12	2	2	2	Lesão reativa	42	2	2	1	Mucosa Normal
13	1	1	3	LPM	43	2	2	1	Mucosa Normal
14	2	2	1	Mucosa Normal	44	1	2	1	Mucosa Normal
15	1	2	2	Lesão reativa	45	1	2	1	Mucosa Normal
16	2	2	2	Lesão reativa	46	1	2	1	Mucosa Normal
17	2	2	2	Lesão reativa	47	2	2	1	Mucosa Normal
18	0	0	3	LPM	48	4	2	1	Mucosa Normal
19	2	2	2	Lesão reativa	49	1	1	1	Mucosa Normal
20	2	2	2	Lesão reativa	50	1	2	1	Mucosa Normal
21	1	2	3	LPM	51	3	3	3	LPM
22	2	2	2	Lesão reativa	52	0	0	2	Lesão infecciosa
23	3	2	2	Lesão reativa	53	0	0	2	Lesão reativa
24	2	1	2	Lesão reativa	54	2	1	2	Lesão reativa
25	2	3	3	LPM	55	2	2	1	Mucosa Normal
26	2	2	3	LPM	56	2	2	2	Lesão reativa
27	2	2	3	LPM	57	2	2	2	Lesão reativa
28	0	0	2	PICI	58	2	2	1	Mucosa Normal
29	1	2	2	Lesão reativa	59	2	2	1	Mucosa Normal
30	1	1	2	Lesão reativa	60	2	2	4	LPM

LEGENDA	
0	INSATISFATÓRIO
1	NORMAL
2	INFLAMATÓRIO
3	LSIL
4	HSIL
5	CEC

**Tabela 10 – Frequência dos resultados, conforme exame histopatológico**

Lesão	BIÓPSIA	
	n	Frequência (%)
Insuficiente	0	0,00
Normal	16	26,67
Inflamatório	30	50,00
Displasias (leve, moderada ou severa)	14	23,33
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100,00</b>

A comparação dos resultados das biópsias com os resultados das citologias das amostras obtidas a partir da escova tradicional estão expostos na tabela 14. Das 16 amostras classificadas como normais pela biópsia, apenas 7 foram assim classificadas pela citologia; da mesma forma, observou-se grande discordância quanto aos resultados classificados como displásicos, 14 entre as biópsias contra 6 entre as citologias. Os resultados classificados como inflamatórios foram os mais concordantes, 30 entre as biópsias contra 36 entre as citologias. Foi aplicado o teste de concordância Kappa apenas para efeito elucidativo já que o coeficiente de concordância entre as biópsias e as amostras obtidas a partir da escova tradicional foi classificada como fraco, segundo a classificação de Landis<sup>28</sup> com  $KW=0,00$  ( $p<0,0001$ ) e  $z=0$ .

O mesmo foi feito com amostras obtidas a partir da escova protótipo, e os resultados foram expostos na tabela 15. Foram classificadas 16 amostras de tecido normal entre as biópsias, contra 10 da citologia, além de 14 amostras de tecido displásico contra 8 na citologia. Houve concordância entre o número de amostras classificadas como inflamatórias, 30 amostras para os dois tipos de exame. O coeficiente de concordância foi classificado como fraco, segundo a classificação de Landis<sup>28</sup>, com  $KW=0,01$  ( $p<0,0001$ ) e  $z=0,14$ .

**Tabela 11 - Classificação do material quanto ao resultado a partir da escova tradicional**

ESCOVA TRADICIONAL - Quanto Resultado					
	CITOLOGIA				
BIOPSIA	Insatisfatório	Normal	Inflamatório	Displasia	TOTAL
Insatisfatório	<b>0</b>	0	0	0	0
Normal	1	<b>3</b>	10	2	16
Inflamatório	6	2	<b>20</b>	2	30
Displasia	4	2	6	<b>2</b>	14
Total	11	7	36	6	60

**Teste Kappa – Coeficiente de Concordância**

KW = 0,00 (p<0,0001)

z= 0,00

concordância observada: 41,7%

**Tabela 12 - Classificação do material quanto ao resultado a partir da escova protótipo**

ESCOVA PROTOTIPO - Quanto Resultado					
	CITOLOGIA				
BIOPSIA	Insatisfatório	Normal	Inflamatório	Displasia	TOTAL
Insatisfatório	<b>0</b>	0	0	0	0
Normal	1	<b>5</b>	8	2	16
Inflamatório	7	3	<b>16</b>	4	30
Displasia	4	2	6	<b>2</b>	14
Total	12	10	30	8	60

**Teste Kappa – Coeficiente de Concordância**

KW = 0,01 (p<0,0001)

z= 0,14

concordância observada: 35%

## 6 DISCUSSÃO

As ferramentas para o diagnóstico de neoplasias em vários tecidos humanos vem sendo aprimoradas e novas metodologias e equipamentos são desenvolvidos para melhoria da qualidade e da sensibilidade na identificação dos processos patológicos e das lesões teciduais que acometem os diversos sistemas.

O estudo de Gupta, *et al*; 2014<sup>29</sup>, reafirmaram a importância da detecção precoce das Lesões Pré-malignas (LPM) e das lesões malignas para a melhora do diagnóstico e da sobrevida e diminuição da morbidade dos pacientes. A utilização de métodos diagnósticos e de rastreamento simples e pouco invasivos como a citologia oncológica em meio líquido contribui nesse sentido, sendo ela um método pouco invasivo, bem aceito, e que apresenta amplo potencial para o diagnóstico precoce das neoplasias malignas.

O estudo de Kumar, *et al*; 2017<sup>6</sup>, também indicaram a citologia esfoliativa oral como a melhor abordagem para a avaliação inicial das LPMs por se tratar de uma técnica barata e livre de riscos, capaz de diagnosticar de maneira efetiva alterações epiteliais displásicas.

Desde a padronização da CML na década de 90, houve uma redução significativa dos casos de falsos negativo, baixa celularidade, sobreposição celular e baixa qualidade do esfregaço, comumente observados na citologia tradicional, possibilitando um diagnóstico mais adequado e um aumento na sensibilidade de identificação das LPM.

A CML associada às coletas a partir de escovas citológicas apresenta alta especificidade e sensibilidade, tornando essa técnica um ótimo método de rastreio e controle da eficácia do tratamento deste grupo de lesões.

O trabalho de Mulki *et al*; 2017<sup>2</sup>, lembraram que embora o padrão ouro no diagnóstico das LPM e do câncer seja o exame histopatológico do tecido, trata-se de

uma técnica invasiva, que afeta o psicológico do paciente e que apresenta uma dificuldade técnica quando o paciente apresenta algum comprometimento sistêmico. Neste sentido, afirmaram que a CML utilizando as escovas citológicas apresentam os requisitos básicos para uso como método de rastreamento e diagnóstico das LPM, já que se trata de uma técnica barata, minimamente invasiva, que coleta células suficientes e de maneira adequada, além de apresentar alta especificidade e sensibilidade.

O desafio atual tem sido a melhora da metodologia e dos instrumentos de coleta dessas amostras citológicas na tentativa de melhorar a quantidade e qualidade das células colhidas, principal fator das altas taxas de falsos negativos observadas neste método diagnóstico.

Bhandari e Gadkari, 2017, analisaram a sensibilidade e especificidade dos esfregaços obtidos a partir de dois instrumentos de coleta celulares, uma escova de dente de nylon infantil (biópsia por escova modificada) e por uma espátula de madeira. As análises citológicas foram realizadas sem o auxílio de programas computadorizado. Os autores mostraram que a coleta por meio de escovas modificadas pode melhorar os índices de falsos negativos observados nas citologias cérvico-vaginais o que possibilitaria a utilização da CML como método de rastreio das LPM. Nas CEO os índices de falso negativo são explicados pela baixa celularidade encontrada nos esfregaços utilizando a Citobrush® como instrumento de coleta, além da dificuldade de acesso do instrumento nas regiões mais posteriores da cavidade oral. Os autores levantam a necessidade do desenvolvimento de um instrumento específico para a anatomia da cavidade oral que consiga coletar amostras das camadas mais profundas da lesão que se adapte a anatomia da mesma, já que a escova Citobrush® foi originalmente desenvolvida para a região cérvico-vaginal.

Neste sentido, Bhandari e Gadkari, 2017, enfatizam a importância de um novo modelo de escova (Oral CDx®) lançado num estudo multicêntrico publicado por *Sciubba et al* em 1999, para a obtenção de raspado de lesões clinicamente sugestivas, que apresenta índices de sensibilidade e especificidade acima de 90%

com apenas 4% de falsos negativos. Vários outros estudos relatam essa melhora na especificidade e sensibilidade das amostras de lesões orais obtidas com a CML a partir de escovados obtidos pela escova Oral CDx®, entretanto alguns trabalhos como o de Kujan, *et al*; 2018, enfatizaram que a alta especificidade e sensibilidade desse método pode estar relacionado a análise da lâmina assistida por computador, e não pela qualidade das amostras conseguidas pelo instrumento em si.

Outro estudo que levanta controvérsias sobre a real superioridade dos resultados desse modelo de escova é o estudo de Reboiras-Lopez *et al*; 2012, que compararam a escova com amostras conseguidas a partir de curetas e raspados realizados com a Citobrush®. Esse estudo não observou diferenças entre as amostras conseguidas pelos três modelos de instrumento de coleta nem a presença de células basais em nenhuma das amostras analisadas. O estudo de Olms *et al*;2018, compararam as amostras obtidas a partir dos modelos de escovas mais comumente utilizados para escovados orais como a Citobrush® e a Oral CDx® e também observou a ausência de células da camada basal na maioria das amostras.

Dentre os diversos modelos de escovas plásticas para realização de raspados existentes no mercado mundial, apenas a Citobrush® está disponível para o mercado brasileiro, e embora normalmente utilizada na citologia esfoliativa oral, não apresenta formato compatível com a anatomia da cavidade oral, o que diminui significativamente sua eficácia na coleta celular. No presente trabalho optou-se pela utilização da CML para o preparo das amostras a partir do escovado realizado com os dois modelos de escovas plásticas. A escolha foi baseada nos resultados dos trabalhos de Hayama *et al*; 2005<sup>8</sup> e Olms *et al*; 2018<sup>10</sup>, que mostraram que a utilização da metodologia da CML permite uma distribuição melhor e mais uniforme das células, com raros casos de sobreposição e ausência de interferentes como secreções, muco ou células sanguíneas em comparação com as amostras produzidas pela técnica tradicional da CO.

Esses resultados também foram apontados pelo estudo de Kujan *et al*; 2018<sup>9</sup> que perceberam uma menor ocorrência na CML dos requisitos que levam a uma

amostra ser classificada como inadequada como, baixa celularidade, deficiência na fixação ou sobreposição de camadas celulares.

Com relação a análise citomorfológica, um dos fatores observados pelos citologistas relacionados a qualidade das amostras foi a celularidade e a presença ou não de sobreposições celulares nos esfregaços. A comparação das análises (tabelas 5 e 6) mostraram um alto grau de concordância ( $KW > 0,81$ ) entre os dois instrumentos, ou seja, os dois modelos de escova apresentaram capacidade semelhante na obtenção de material celular no processo de escovado da cavidade oral.

Entretanto, as amostras inadequadas decorrentes de baixa celularidade (representação celular) obtida pela escova tradicional e o protótipo proposto ficaram entre 16% e 20% respectivamente, valores muito acima dos dados levantados pelos estudos de Scheifele *et al*; 2004<sup>31</sup> que apontaram como normais taxas entre 2% e 7% respectivamente. Os autores explicaram que as causas para essas baixas representatividades celulares podem estar associadas a fase inicial de familiarização com a técnica e o instrumento de coleta, bem como se tratar de áreas fortemente queratinizadas, impróprias para esse tipo de coleta, segundo os autores.

Seijas-Naya *et al*; 2012<sup>32</sup>, também observaram a ocorrência de baixa celularidade em áreas muito queratinizadas como palato e rebordo alveolar edêntulo, ressaltando que muitos autores indicam a biópsia como o exame ideal para avaliação morfológica dessas áreas.

Analisando mais detalhadamente os resultados das duas escovas, observamos que as amostras inadequadas ocorreram muitas vezes para um mesmo paciente nos quais a hipótese diagnóstica clínica incluía a hiperqueratose, condição essa que restringe a obtenção de material celular em virtude da queratinização do epitélio, indicando-se assim o exame histopatológico como método mais adequado para o diagnóstico. Um mapeamento da eficiência da escova protótipo nas diversas regiões da mucosa oral também se faz necessário, determinando as áreas de maior e menor efetividade de ação da mesma.

Uma das maneiras de se melhorar a celularidade das amostras de áreas queratinizadas seria aumentar a pressão exercida pela escova no momento do escovado para que mais camadas celulares sejam removidas. Quando Acha *et al*; 2005<sup>5</sup> estudaram as aplicações da citologia esfoliativa, determinando que a técnica do raspado é a que obtém a melhor qualidade de amostra celular. A obtenção celular se deve, segundo os autores, pela separação mecânica das células do epitélio mucoso, ficando a cargo do modelo da escova plástica a possibilidade de penetração nas camadas mais profundas do epitélio para a coleta de material das camadas mais profundas e representativas das lesões.

Muito embora a metodologia do presente trabalho tenha determinado uma quantidade fixa de rotações durante a coleta, a escova protótipo mostrou uma boa capacidade erosiva quando pressionada sobre o epitélio, provocando uma diferença na textura da região escovada perceptível pelos pacientes, porém indolor. Uma modificação na metodologia de coleta da escova protótipo levando a rotação da mesma até a abrasão dessas regiões queratinizadas pode determinar uma maior celularidade melhorando a capacidade de coleta dessas áreas.

Em seu estudo, Acha *et al*; 2005<sup>5</sup> afirmaram que a CML continua apresentando altos índices de falsos negativos mesmo com a melhora da coleta do material citológico, em virtude da incapacidade da escova em remover exemplares celulares das camadas mais profundas do epitélio de maneira sistemática, visto que este tipo celular é adquirido maneira esporádica em virtude da estratificação do epitélio e da aderência dessas células na lâmina basal do tecido. Os autores concluíram que a utilização de uma escova modificada (Oral-CDx<sup>®</sup> e Orcellex<sup>®</sup>) pode melhorar o grau de especificidade do exame. Muito embora os trabalhos de Casparis *et al*; 2014<sup>11</sup> confirmaram a observação de células das camadas basal, intermediária e superficial nas amostras conseguidas com a escova Oral-CDx<sup>®</sup>, o estudo de Reboiras-Lopez *et al*; 2012<sup>30</sup>, relataram a ausência de células basais em todas as amostras coletadas com o mesmo instrumento.

Como o trabalho de Delavarian *et al*; 2010<sup>22</sup> afirmaram que a baixa qualidade das amostras conseguidas a partir da Citobrush<sup>®</sup> está relacionada com a falta de rigidez das cerdas, realizamos modificações estruturais e morfológicas no formato do pincel da escova protótipo na tentativa de aumentar a profundidade de remoção celular além de tornar a escova mais adequada à estrutura anatômica da cavidade oral.

Baseados nas análises citológicas das nossas amostras, nenhum dos dois modelos de escova (tradicional e protótipo) conseguiu coletar células da camada basal (tabelas 7 e 8), porém observamos discordância entre os dois citologistas com relação à presença ou não de células intermediárias nas amostras, já que o examinador 1 rejeitou totalmente essa situação enquanto o examinador 2 relatou a presença de células intermediárias em 20 amostras da escova tradicional e em 26 amostras da protótipo.

Essa discrepância observada entre os resultados dos citologistas do presente trabalho pode ser explicada pelo estudo de Thompson *et al*; 2001<sup>33</sup> que ao compararem as características dos epitélios oral e vaginal na tentativa de padronizar a utilização de material vaginal como substituto do tecido oral em estudos experimentais para a mucosa oral, concluíram que os dois epitélios têm várias semelhanças que possibilitariam a substituição de um tecido pelo outro em alguns tipos de experimentos, porém salientaram que a mucosa oral apresenta células basais de formato característico que podem confundir citologistas na análise citológica em exames específicos da região oral.

A destreza do operador na manipulação da escova também pode ter influenciado no tipo celular removido pelo raspado, mesmo que todas as coletas tenham sido feitas por um único operador. O estudo de Olms *et al*; 2018<sup>10</sup> observaram que a acuidade do operador com o tempo de uso do equipamento de coleta pode sim determinar amostras irregulares, e que o controle da pressão exercida pelo mesmo durante a rotação no tecido deve ser considerada.

Independentemente das discordância observada entre os examinadores com relação à presença de células intermediárias nas amostras, o teste Kappa classificou a concordância entre os dois instrumentos como moderadamente significativa (KW entre 0,41 e 0,6) conforme os dados das tabelas 7 e 8, determinando que a escova protótipo apresentou comportamento semelhante ao da escova tradicional quanto ao tipo celular predominante nas amostras.

A muito que a comunidade científica classifica o exame clínico e o estudo histopatológico como os métodos clássicos de diagnóstico para as LPMs. Entretanto, o trabalho de Mulki *et al*; 2017<sup>2</sup>, demonstraram que embora o padrão ouro no diagnóstico das LPM e do câncer seja o exame histopatológico do tecido, trata-se de uma técnica invasiva, nem sempre indicada em pacientes com algum comprometimento sistêmico.

Neste sentido o estudo de Navone *et al*; 2007<sup>4</sup> indicaram a CML associada à escovado como um primeiro teste clínico capaz de identificar células displásicas ou alterações moleculares que indicariam a necessidade ou não de controle histológico dessas lesões a partir de biópsias. O estudo de Kumar, *et al*; 2017<sup>6</sup> também mostraram que a associação entre o diagnóstico histopatológico e citopatológico é estatisticamente significativa com relação as displasias e os carcinomas.

Neste sentido, analisamos no presente estudo a capacidade das duas escovas em remover células displásicas no escovado de cavidade oral. Após a análise das amostras pelos citologistas, observamos que os dois modelos de escovas foram capazes de coletar células com alterações citomorfológicas compatíveis com algum grau de displasia, conforme os dados contidos nas tabelas 9 e 10, entretanto observamos que a escova protótipo parece ter maior capacidade de remover e preservar a morfologia celular para análise em relação a escova de cerdas plásticas tradicional, preservando a integridade celular, visto que o índice de concordância entre os resultados dos citologistas passou de 53,34% na escova tradicional, para 73,34% na escova protótipo.

O trabalho de Navone *et al*; 2007<sup>4</sup>, evidenciaram o exame histopatológico por meio da biópsia como o “padrão ouro” para o diagnóstico de displasias epiteliais orais e CEC, entretanto, a partir de suas análises concluíram que a acurácia da biópsia no diagnóstico precoce destas lesões poderia ser significativamente melhorada se viesse em associação com a citologia, particularmente da CML.

Um fato importante observado no nosso estudo foi a presença de células displásicas em amostras coletadas pelas duas escovas em pacientes sem a presença de algum tipo de sinal na avaliação clínica, o que reforça a capacidade da CML em identificar a presença de alterações celulares pré-malignas em lesões subclínicas. Essa possibilidade vai de encontro as informações apontadas pela WHO<sup>15</sup>,2017 que indicaram a necessidade de criação de protocolos diagnósticos preventivos, de baixo custo e de fácil aplicação técnica no rastreamento de lesões em grandes populações. Muito embora a utilização da CML necessite ainda de confirmação de seus resultados por meio do exame histopatológico, a economia no número de procedimentos já justifica sua utilização.

Independentemente das discordância observada entre os examinadores com relação aos quadros de normalidade e inflamação celular, o teste Kappa classificou a concordância entre os resultados citológicos das amostras dos dois instrumentos como fraca com relação aos resultados anatomopatológicos ( $z=0$  para a escova tradicional e  $z= 0,14$  para a escova protótipo), conforme dados contidos nas tabelas 14 e 15, determinando que a escova protótipo apresenta comportamento semelhante ao da escova tradicional quanto a acurácia diagnóstica.

## 7 CONCLUSÃO

Os dois modelos de escova apresentaram capacidade semelhante na obtenção de material celular no processo de escovado da cavidade oral.

Quanto ao tipo celular removido durante o processo de escovado, embora a escova protótipo tenha apresentado índice de concordância menor que o da escova tradicional, foi capaz de coletar células com alterações citomorfológicas compatíveis com algum grau de displasia.

Quanto a acurácia diagnóstica entre os resultados citológicos das amostras conseguidas com as duas escovas e os resultados histológicos das lesões clínicas, a escova protótipo apresentou índice de concordância maior que o observado para a escova tradicional.

Desta forma o presente trabalho concluiu que a escova protótipo pode ser utilizada como instrumento de coleta celular na realização de escovado para análise citológica em substituição à escova tradicionalmente utilizada para coleta de material para CML para as variáveis qualidade da amostra, células predominantes nas amostras e resultados da citologia. Ainda sugere a realização de um mapeamento da efetividade da escova protótipo nas diversas áreas da cavidade oral a fim de melhorar os índices de concordância dos resultados.

## REFERÊNCIAS

1. Bhandari AP, Gadkari RU. Evaluation of role of cytodiagnostic techniques in detection of oral premalignant and malignant lesions: Study of 50 cases. *Int J Oral Health Sci* 2015; 5: 21-9.
2. Mulki S, Shetty P, Pai P. Oral rinse-based cytology and conventional exfoliative cytology: a comparative study. *J Cancer Res Ther.* 2015 Jan-Mar; 11(1): 129-35. Doi: 10.4103/0973-1482.137910.
3. Singh VB, Gupta N, Nijhawan R, Srinivasan R, Suri V, Rajwanshi A. Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: Experience from the first 1000 split samples. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015 Jan-Mar; 58(1): 17-21.
4. Navone R et al. The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. *Cytopathology.* 2007; 18: 356 – 360.
5. Acha A, Ruesga MT, Rodríguez MJ, Pancorbo MAM, Aguirre JM. Aplicaciones de la citología oral por raspado (exfoliativa) em el câncer y precancer oral. *Med. Oral Patol. Oral Cir Bucal.* 2005; 10: 95 -102.
6. Kumar A, Kumar A, Ziya Mhd. Efficacy of Oral Brush Cytology in the Evaluation of Oral Premalignant Lesions: A Multiple Cohort Study *International Journal of Contemporary Medical Research.* Mar. 2017; 4 (3): 785-788.
7. Stabile SAB, Evangelista DHR, Talamonte VH, Lippi UG, Lopes, RGC. Estudo comparativo dos resultados obtidos pela citologia oncótica cérvico-vaginal convencional e pela citologia em meio líquido. *Einsten.* 2012; 10 (4): 466-72.
8. Hayama FH, Motta ACF, Silva APG, Migliari DA. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10:115-22
9. Kujan O, Pemberton MN, Schwarz M, Sloan P. Evaluation of a innovative oral brush for potential applications using liquid based cytology. *J of Oral Science* 2018; Vol.60(1): 45-50.
10. Olms C, Hix N, Neumann H, Yahiaoui M, Remmerbach TW. Clinical comparison of liquid-based and conventional cytology of oral Brush biopsies: a randomized controlled trial. *Head & Face Medicine.* 2018. 14(9): 1 -7.
11. Casparis S, Borm JM, Tomic MA, Burkhardt A, Locher MC. Transepithelial Brush Biopsy – Oral CDx® – A Noninvasive Method for the Early Detection of Precancerous and Cancerous Lesions. *J Clin Diagn Res.* 2014 Feb; 8(2): 222–226.
12. Chen J, Ahmad R, Li W., Swain M, Li Q. Biomechanics of oral mucosa. *J R Soc Interface.* 2015 Aug; 12(109): 20150325. Doi: 10.1098/rsif.2015.0325

13. Junqueira & Carneiro. *Histologia Básica Texto e Atlas*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan; 2008.
14. Pal et al. Remodeling of the epithelial-connective tissue interface (ECTI) in oral epithelial dysplasia as visualized by noninvasive 3D imaging. *Cancer Res*. August 2016. 76(16): 4637– 47. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0252.
15. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (Eds). *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. IARC. Lyon 2017 (4th edition).
16. Babshet M, Nandimath K, Pervatkar SK, Naikmasur VG. Efficacy os oral brush cytology in the evaluation os the oral premalignant and malignant lesions. *J Cyto*. 2011 Oct-Dez; 28(4): 165 – 172.
17. Ramos RT et al. Leucoplasia Oral: conceitos e repercussões clínicas. *Rev. Bras. Odontol.*, jan./mar. 2017. Rio de Janeiro, 74(1): 51-5.
18. Kumar V. et al. *Robbins & Cotran – Patologia: Bases patológicas das doenças - 9ª Ed*. Rio de janeiro: Elsevier; 2016.
19. Freitas RM, Rodrigues AM, Matos Júnior AF, Oliveira GA. Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do câncer bucal: uma revisão de literatura. *Rev Bras de Análises Clin*. 2016; 48(1): 13-8
20. Shield, K et al. The Global Incidence of Lip, Oral Cavity, and Pharyngeal Cancers by Subsite in 2012. *CA Cancer J Clin* 2016; 00: 00–00
21. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância do Câncer. *Estimativa 2018: Incidência do Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>
22. Delavarian Z, Mohtasham N, Mosannen-mozafari P, Pakfetrat A, Shakeri MT, Ghafoorian-maddah R. Evaluation of the diagnostic value of a Modified Liquid-Based Cytology using OralCDx® Brush in early detection of oral potentially malignant lesions and oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Sep; 1;15 (5): 671-6.
23. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. *JADA*, October 1999; Vol. 130: 1445-57.
24. Rovers® Orcellex® Brush Easy collection of cells from the oral epithelium. Disponível em : [https://www.roversmedicaldevices.com/wp-content/uploads/2016/07/ROVER0140\\_FOLDER-ORCELLEX-BRUSH.pdf](https://www.roversmedicaldevices.com/wp-content/uploads/2016/07/ROVER0140_FOLDER-ORCELLEX-BRUSH.pdf)
25. Lucena et al. Método de Coleta e a Qualidade do Esfregaço de Mucosa Oral. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo - Fac. De Camaragibe*. 2011 - abr/jun; 11(2): 55-62.

26. Eleutério JJ. Noções Básicas de citologia Ginecológica. 2ª ed. São Paulo: Ed. Santos; 2009.
27. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância, Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. 3. ed. Rio de Janeiro: Inca, 2012.
28. Landis, JR e Kock, GG. The measurement of observer agrément for contrasts among multinomial population. *Biometrics*. 1977, vol. 33; 159-174
29. Gupta S, Shah JS, Parikh S, Limbdiwala P, Goel S. Clinical correlative study on early detection of oral cancer and precancerous lesions by modified oral brush biopsy and cytology followed by histopathology. *J Can Res Ther*. 2014; 10: 232-8.
30. Reboiras-Lopez MD et al. Comparison of three sampling instruments, cytobrush, curette e Oral CDx, for liquid-based cytology of the oral mucosa. *Biotech Histochem*. 2012, 87: 51 -58.
31. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart P. The sensitivity and specificity of the Oral CDx Tecnique: evaluation os 103 cases. *Oral Oncology*. 2004; 40: 824 – 28.
32. Seijas\_Naya F et al. Applications of Oral CDx methodology in the disgnosis of oral leukoplakia. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. Jan. 2012; 17(1): e5-9.
33. Thompson IO, Van der Bijl P, Van Wyk CW, Van Eyk AD. A comparative light-microscopic, electron-microscopic and chemical study of human vaginal and buccal epithelium. *Arch Oral Biol*. 2001, Dec; 46(12): 1091-8.

**APÊNDICE A – Ficha Clínica**

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**PROJETO:** Eficácia de um novo modelo de escova de cerda plástica para a realização de escovado para análise citológica de cavidade oral

Ficha Clínica

Número: \_\_\_\_\_

**Identificação**

Nome: \_\_\_\_\_  1. Fem  2. Masc

Endereço: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Grau de Instrução: \_\_\_\_\_ 1. Fundamental I 2. Fundamental II 3. Médio

4. Superior 5. Pós-graduação

**Queixa Principal:**

\_\_\_\_\_

**Fatores Predisponentes**

- Etilismo: \_\_\_\_\_ 1. Não 2. Fermentada 3. Destilada
- Tabagismo: \_\_\_\_\_ 1. Não 2. Cigarro 3. charuto 4. Narguilé 5. outros
- Drogas Ilícitas \_\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

**História Médica**

- Cardiopatia     Coagulopatia     Hemorragia     Radioterapia  
 Hepatite     Alergia Penicilina     Diabetes Melitus     Epilepsia  
 Quimioterapia     Antidepressivo     Gravidez  
 Doença Infecto contagiosa \_\_\_\_\_

Outras:

\_\_\_\_\_

Medicamentos:

\_\_\_\_\_

Exame Clínico

- Extra bucal

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- Intra Bucal

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hipóteses Clínicas

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Resultado EXAMES

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **Anexo A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

### **DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ACURÁCIA DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LESÕES ORAIS BRANCAS COM POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO COMPARADAS AO DIAGNÓSTICO POR CITOLOGIA ONCÓTICA ABRASIVA E BIÓPSIA.

**Pesquisador:** CARLA DONADIO MACCAFERRI ESCALONA

### **Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 72411517.5.0000.0081

**Instituição Proponente:** Universidade de Santo Amaro - UNISA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### **DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.212.752

### **Apresentação do Projeto:**

O trabalho vai comparar dois métodos de citologia esfoliativa em meio líquido (CML) para a obtenção de amostras celulares, escova plástica e escova abrasiva, com o padrão ouro no diagnóstico de lesões brancas com potencial de malignização.

### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Verificar a ocorrência de lesões pré malignas e malignas obtidas por escovado oral em lesões orais brancas com potencial de malignização clinicamente classificadas como leucoplasias ou leucoeritroplasia.

**Objetivo Secundário:** Validar a utilização de escovas de nylon abrasivo para a coleta de amostras transepiteliais de cavidade oral. Verificar a acurácia da identificação citopatológica obtida com escova de nylon abrasivo no diagnóstico de lesões com potencial de malignização

e neoplásicas da cavidade oral. Correlacionar os achados citopatológicos e histopatológicos em

amostras obtidas de lesões orais brancas identificadas clinicamente como potencialmente malignas.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos dos procedimentos são considerados mínimos. O participante sentirá um desconforto na região onde for executada a abrasão pelas escovas e na região de retirada do fragmento para a biópsia.

Benefícios:

O participante terá como benefício direto o diagnóstico final do possível processo patológico, os quais emitiremos um laudo para tratamento posterior. O tratamento e orientação serão de responsabilidade do odontólogo-assistente e serão realizados na clínica de odontologia da Unisa, e se necessário, serão realizados encaminhamentos para unidades de tratamento oncológico do sistema público de saúde.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa bem estruturada e relevante para o conhecimento das abordagens clínicas e de diagnóstico das lesões com potencial precancerígenas.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE adequado.

Carta de Autorização da Pesquisa na Clínica

Odontológica adequada. Folha de Rosto adequada.

Cronograma adequado.

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

APROVADO.

## Considerações Finais a critério do CEP:

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_940270.pdf	28/07/2017 13:51:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	28/07/2017 13:50:52	CARLA DONADIO MACCAFERRI ESCALONA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	28/07/2017 13:48:35	CARLA DONADIO MACCAFERRI ESCALONA	Aceito

Outros	AutorizacaoCarlaDonadio.pdf	28/07/2017 10:17:24	CARLA DONADIO MACCAFERRI ESCALONA	Aceito
Folha de Rosto	FRCarlaDonadio.pdf	28/07/2017 10:16:56	CARLA DONADIO MACCAFERRI ESCALONA	Aceito

### Situação do Parecer:

Aprovado

### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Agosto de 2017

---

Assinado

por:

**José Antonio  
Silveira Neves  
(Coordenador)**

## **ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **PROJETO: EFICÁCIA DE UM NOVO MODELO DE ESCOVA DE CERDA PLÁSTICA PARA A REALIZAÇÃO DE ESCOVADO PARA ANÁLISE CITOLÓGICA DE TECIDO ORAL NORMAL E ALTERADO**

#### **Local onde o projeto será desenvolvido:**

Clínica odontológica da Universidade de Santo Amaro UNISA, Campus I.

Estes esclarecimentos estão sendo apresentados para solicitar sua participação livre e voluntária no projeto intitulado **Eficácia de um novo modelo de escova de cerda plástica para a realização de escovado para análise citológica de tecido oral normal e alterado** do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Santo Amaro - UNISA, que será realizado pela mestrandia Profa. Esp. Carla Donadio Maccaferri Escalona, sob orientação do Prof. Dr. Marco Antonio Zonta e Co orientação da Profa. Dra. Carolina Nunes França.

O objetivo deste estudo é comparar a eficácia de uma nova escova de cerdas plásticas, projetada pelo pesquisador, com a escova tradicional, na remoção de células para a realização da citologia oncótica oral.

A pesquisadora se apresentará aos pacientes e fará a explicação da proposta do presente projeto. Haverá uma apresentação sobre o objetivo do projeto e aqueles que se mostrarem interessados serão convidados a preencherem e assinarem este Termo de Consentimento. A pesquisadora ficará atenta aos fatores que possam trazer alguma dúvida, e maiores esclarecimentos de como preencher devidamente podem ser solicitados a qualquer momento.

Os pacientes serão selecionados de acordo com os critérios de inclusão desta pesquisa: pacientes de ambos os sexos, na faixa etária entre 20-70 anos que assinarem o termo permitindo os procedimentos de coleta e avaliação do material e responderem o questionário de cunho sociodemográfico e epidemiológico. Os critérios de exclusão adotados serão: pacientes que se recusarem a participar da pesquisa ou de assinarem o TCLE.

Após esclarecimentos e assinatura deste Termo os pacientes desta pesquisa responderão a perguntas de dados sociodemográfico e epidemiológico e serão submetidos à avaliação clínica pela pesquisadora do projeto para verificar a condição intraoral da paciente. Os dados serão coletados em ficha clínica específica desenvolvida para este estudo. Coletaremos variáveis como: idade, sexo, grau de instrução e fatores predisponentes (tabaco, álcool) e presença de lesão clínica. Após essa fase serão realizados 2 (dois) procedimentos diagnósticos: abrasão da região de mucosa jugal direita e mucosa jugal esquerda com escova de cerda plástica tradicional e, abrasão da região de mucosa jugal direita e mucosa jugal esquerda com a escova protótipo desenvolvida pela pesquisadora. As amostras serão coletadas em frascos distintos, numerados de acordo com a inscrição do participante.

Os resultados a partir da análise dos dados serão confidenciais e utilizados de forma anônima para permitir a análise dos resultados e conclusões do estudo. As informações obtidas pelos pesquisadores serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles.

Os riscos são mínimos e referem-se a um pequeno desconforto nas regiões examinadas. Os pesquisadores esperam determinar se o novo modelo de escova de cerdas plásticas desenvolvida pela pesquisadora tem maior eficiência na coleta de células para exame citológico do que a escova de cerdas plásticas tradicional.

Os pesquisadores responsáveis são: Prof. Dr. Marco Antonio Zonta, Prof<sup>a</sup> Dra. Carolina Nunes França, e a mestranda Profa. Esp. Carla Donadio Maccaferri Escalona, que podem ser encontrados no Campus I da Universidade de Santo Amaro – UNISA, endereço Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP – Tel.: 2141-8687. Se houver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UNISA) – Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP – Tel.: 2141-8687.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e interrupção da participação no estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de qualquer benefício que o sujeito de pesquisa tenha obtido junto à Instituição, antes, durante ou após o período deste estudo. Não há despesas pessoais para o

participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à participação.

Em caso de dano pessoal, diretamente relacionado aos procedimentos deste estudo (nexo causal comprovado), a qualquer tempo, fica assegurado ao participante o respeito a seus direitos legais, bem como procurar obter indenizações por danos eventuais.

Uma via deste Termo de Consentimento ficará em seu poder.

São Paulo, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Carla Donadio Maccaferri Escalona

Pesquisadora responsável / mestranda

Se você concordar em participar desta pesquisa assine no espaço determinado abaixo e coloque seu nome e o nº de seu documento de identificação.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Doc. Identificação: \_\_\_\_\_

Declaro, que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do representante legal deste participante para a participação neste estudo, conforme preconiza a Resolução CNS 466, de 12 de dezembro de 2012, IV.3 a 6.

\_\_\_\_\_  
Assinatura de um dos pesquisadores responsável pelo estudo

Data:     /     /

---

Assinatura dos demais pesquisadores

Data     /     /