



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS

MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

CLARISSA SOUZA MOTA REIS

“ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE MANIFESTAÇÕES ORAIS OU OROFARÍNGEAS EM PACIENTES ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS- FIOCRUZ”

Rio de Janeiro

2019

DISSERTAÇÃO DPCDI-INI C.S.M.REIS 2019

Clarissa Souza Mota Reis

“ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE MANIFESTAÇÕES ORAIS OU OROFARÍNGEAS EM PACIENTES ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS- FIOCRUZ”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Prof. Dra. Cláudia Maria Valete-Rosalino e Dr. João Gustavo Corrêa Reis

Rio de Janeiro

2019

Souza Mota Reis, Clarissa.

Estudo clínico-epidemiológico de manifestações orais ou orofaríngeas em pacientes atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-Fiocruz / Clarissa Souza Mota Reis. - Rio de Janeiro, 2019.

111 f.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2019.

Orientadora: Cláudia Maria Valette Rosalino.

Co-orientadora: João Gustavo Corrêa Reis.

Bibliografia: f. 98-111

1. manifestações bucais. 2. inquéritos epidemiológicos. 3. doenças transmissíveis. 4. doenças autoimunes. 5. neoplasias. I. Título.

Clarissa Souza Mota Reis

“ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE MANIFESTAÇÕES ORAIS OU OROFARÍNGEAS EM PACIENTES ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS- FIOCRUZ”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas para obtenção do grau de Mestre Ciências.

Orientadores: Prof. Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino
Dr. João Gustavo Corrêa Reis

Aprovada em

BANCA EXAMINADORA

Dra. Fátima Conceição-Silva (Revisora e Presidente)
IOC-FIOCRUZ

Dr. Luiz Henrique Conde Sangenis (suplente)
INI-FIOCRUZ

Dr. Lúcia Regina Nascimento Brahim Paes (Membro)
INI-FIOCRUZ

Dr. Evandro de Toledo de Lourenço Júnior (suplente)
Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF

Aos meus filhos, Felipe e Guilherme,
razão da minha vida...

Ao meu marido, João Gustavo,
companheiro de todas as horas...

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me iluminou nesta caminhada.

À Dra. Claudia Maria Valete-Rosalino, pela oportunidade de realizar um estudo tão rico, pela amizade e por ter sido uma orientadora sempre amiga e disponível.

Ao meu marido, Dr. João Gustavo Corrêa Reis, por ser um companheiro tão dedicado, presente em todos os momentos de minha vida.

À Dra. Fátima Conceição-Silva, pela participação em todos os seminários, pelas correções minuciosas e sugestões, fundamentais para o “crescimento” deste trabalho.

À Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhães de Oliveira, pela disponibilidade e pela paciência no ensino da Estatística.

À Maria Dulce Portugal Estrada Spinoza pelo pronto auxílio na obtenção dos laudos histopatológicos.

À Patricia Costa dos Santos, pela fundamental pelo fornecimento das planilhas que tanto me ajudaram com a execução deste trabalho

À Dra. Aline Fagundes da Silva, pela ajuda com os resultados dos exames de pacientes com leishmaniose tegumentar americana.

À secretaria da pós-graduação do INI-Fiocruz, pela ajuda com as questões burocráticas do mestrado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

Aos meus pais, Leonam e Maria José, pelo amor, dedicação e auxílio com meus filhos durante meus períodos de ausência.

Aos meus tios José Carmelo e Guiomar, por me proporcionarem um lar no Rio de Janeiro.

Ao amigo Marco Antonio Prates Nielebock pelas inúmeras caronas, conversas e risadas.

À amiga Fernanda Demitto pela companhia nos estudos de estatística e almoços e ao Ricardo Tamogami, pelo auxílio nas dúvidas relacionadas ao Excel.

À Fernanda dos Santos da Silva Braga, pela preciosa ajuda com o banco de imagens.

Reis, CSM. “**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE MANIFESTAÇÕES ORAIS OU OROFARÍNGEAS EM PACIENTES ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS-FIOCRUZ**” Rio de Janeiro, 2019. 111F. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-FIOCRUZ.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Manifestações orais ou orofaríngeas (MOOF) podem ser os sinais primários ou mais significativos de doenças infecciosas, autoimunes ou neoplásicas. **JUSTIFICATIVA:** Levantamentos epidemiológicos são importantes para o conhecimento da prevalência de MOOF, podem fornecer subsídios para pesquisa e auxiliar a atuação de profissionais de saúde. **OBJETIVOS:** determinar a prevalência de MOOF, descrever o perfil epidemiológico dos pacientes e as características clínicas das MOOF. **MÉTODOS:** Estudo seccional retrospectivo por revisão de prontuários de pacientes com MOOF atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia INI-Fiocruz de janeiro de 2005 a dezembro de 2017. Gênero, idade, nível de escolaridade, procedência, tabagismo, etilismo, infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida, tempo de evolução da doença e localização das MOOF foram avaliadas. Foi realizada análise estatística descritiva e comparativa dos dados obtidos. **RESULTADOS:** De 7551 prontuários, foram incluídos 620 pacientes. As MOOF foram classificadas em anomalias de desenvolvimento (n=3), doenças infecciosas (não granulomatosas n=220 e granulomatosas n=155), doenças autoimunes (n=24), neoplasias (benignas n=13 e malignas, n=103) e doenças epiteliais ou de tecidos moles não classificadas em outras categorias (n=102). As MOOF de doenças infecciosas (60,5%) e de neoplasias (18,7%) foram as mais observadas. As MOOF mais frequentes de cada categoria foram cisto linfoepitelial (0,3%), candidíase (11,3%), paracoccidiodomicose (12,1%), líquen plano (1,6%), papiloma escamoso (1,9%), carcinoma de células escamosas (12,4%) e lesão ulcerada inespecífica (6,3%). Houve predomínio de indivíduos do gênero masculino (63,5%), leucodermas (53,5%), solteiros (58%), na quinta e sexta décadas de vida (43,3%), restrito ao ensino fundamental (59,4%) e procedentes do município ou da região metropolitana do Rio de Janeiro (86,1%). Dor local (18,1%) e odinofagia (15%) foram os primeiros sintomas mucosos mais relatados. Os subsítios mais frequentes das MOOF foram amígdala palatina (28,5%), palato duro (22,7%) e língua (20,3%). O tempo mediano de evolução da doença foi de três meses. A análise comparativa entre doenças infecciosas não granulomatosas e granulomatosas mostrou associação entre idade, gênero, cor da pele, nível de escolaridade, primeiro sintoma, localização das lesões e tempo de evolução da doença ($p < 0,05$). **CONCLUSÕES:** MOOF foram observadas em 10,2% dos pacientes. Em relação às doenças infecciosas, MOOF localizadas apenas na cavidade oral ou na cavidade oral e orofaringe simultaneamente, no lábio superior, nas mucosas gengivais superior e inferior, no palato mole, nos pilares amigdalianos anterior e posterior e na parede posterior de faringe em indivíduos do gênero masculino, não leucodermas, com menor nível de escolaridade, assintomáticos ou com disfagia, sugerem a hipótese diagnóstica de doenças infecciosas granulomatosas.

Palavras-chave: 1.Manifestações bucais 2.Boca 3.Orofaringe 4.Inquéritos Epidemiológicos. 5. Doenças transmissíveis 6.Doenças autoimunes. 7.Neoplasias.

Reis, CSM. “**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ORAL OR OROPHARYNGEAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS TREATED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF INFECTOLOGY EVANDRO CHAGAS- FIOCRUZ**” Rio de Janeiro, 2019. 111P. Dissertation [Masters in Clinical Research in Infectious Diseases] – Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases-Fiocruz.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Oral or oropharyngeal manifestations (OFM) may be the early or most significant signs of infectious autoimmune or neoplastic diseases. **BACKGROUND:** Epidemiological surveys are important for the knowledge of the prevalence of OFM and may provide research subsidies and assist the performance of health professionals. **OBJECTIVES:** to determine the prevalence of oral OFM and to describe the epidemiological profile of the patients and clinical characteristics of the OFM. **METHODS:** Retrospective sectional study of patients with OFM treated at the Otorhinolaryngology outpatient clinic of INI-Fiocruz between January 2005 and December 2017. Gender, age, education level, smoking, alcohol drinking, acquired immunodeficiency virus infection, time of disease evolution and location of OFM were evaluated. Descriptive and comparative statistical analysis of the data was performed. **RESULTS:** Of the 7551 medical charts evaluated, 620 patients were included in the study. The OFM were classified as developmental defects (n = 3), infectious diseases (non-granulomatous n = 220 and granulomatous n = 155), autoimmune diseases (n = 24), neoplasms (benign n = 13 and malignant n = 103) and epithelial or soft tissue diseases not classified in other categories (n = 102). OFM of infectious diseases (60.5%) and neoplasms (18.7%) were the most observed. The most frequent OFM of each category were lymphoepithelial cyst (0,3%), candidiasis (11.3%), paracoccidioidomycosis (12.1%), lichen planus (1,6%), squamous papiloma (1,9%), squamous cell carcinoma (12.4%) and ulcerated inespecific lesions (6,3%). There was a predominance of white (53.5%), single (58%), males (63.5%), with primary or high school (59.4%) in the fifth and sixth decades of life (43.3%). Local pain (18.1%) and odynophagia (15%) were the most frequent first symptom. The most frequent sites of OFM were palatine tonsils (28.5%), hard palate (22.7%) and tongue (20.3%). The median time of disease progression was 3 months. The comparative analysis between non-granulomatous and granulomatous infectious diseases showed an association between the age, gender, skin color, education level, first symptom, localization of lesions and time for disease evolution (p<0,05). **CONCLUSIONS:** OFM were observed in 10,2% of the patients. In relation to infectious diseases, OFM only in the oral cavity or oral cavity and oropharynx simultaneously, upper lip, upper and lower gingival mucosa, soft palate, anterior and posterior tonsillar pillars, and posterior pharyngeal wall in male and non-white patients with dysphagia or showing no symptoms suggest granulomatous infectious disease.

Keywords: 1.Oral manifestations. 2.Mouth. 3.Oropharynx . 4.Health Surveys. 5.Communicable diseases. 6. Autoimmune diseases 7.Neoplasms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1A-Vista superior de um corte anatômico transversal da cavidade oral.....	17
Figura 1B-Vista anterior da cavidade oral ao exame clínico.....	17
Figura 2-Vista anterior do exame clínico das cavidades oral e orofaríngea.....	18
Figura 3- Cisto linfoepitelial. Pequeno nódulo branco-amarelado na fossa amigdaliana.....	19
Figura 4- Leucoedema. Aspecto de estrias brancas na mucosa jugal.....	20
Figura 5- Amigdalite aguda. Amígdalas hiperplásicas, com exsudato amarelado nas criptas.....	22
Figura 6- Gengivite necrosante aguda na face palatina dos dentes incisivos superiores.....	24
Figura 7- Tuberculose Seta larga vertical: hiperemia da porção posterior de palato duro e do palato mole. Seta fina oblíqua: lesão granulosa e erosiva do palato mole.	26
Figura 8- Hanseníase. Lesões granulosas em palato mole e úvula (setas).....	28
Figura 9- Sífilis. Lesão ulcerada (cancro) em borda lateral de língua.....	30
Figura 10- Paracoccidiodomicose. Lesão granulosa de aspecto moriforme (pontilhados hemorrágicos) em palato mole e úvula (setas)	32
Figura 11- Histoplasmose. Lesões de aspecto granuloso com áreas cobertas por exsudato claro em úvula, palato mole e pilar amigdaliano posterior (setas).....	34
Figura 12- Esporotricose. Lesões mucosas em forma de Infiltrado de aspecto granuloso em porção posterior de palato duro e palato mole em sua totalidade.....	36
Figura 13- Candidíase pseudomembranosa em palato mole.....	38
Figura 14- Leishmaniose tegumentar americana Orofaringe com hiperemia e edema. Lesões granulosas nas mucosas da úvula e amígdala palatina esquerda (setas)...	39
Figura 15- Herpes. Vesículas em lábio superior.....	41
Figura 16- Infecção pelo papilomavírus humano associado ao HIV. Múltiplos nódulos exofíticos e papilares no lábio, mucosa jugal e gengiva.....	42

Figura 17- Síndrome de Behçet. Lesões ulceradas originadas após rompimento das bolhas em palato duro.....	45
Figura 18- Pênfigo vulgar. Lesões erosivas difusas em mucosa jugal.....	46
Figura 19- Penfigoide das membranas mucosas. Ulcerações irregulares após ruptura das bolhas.....	48
Figura 20- Líquen plano reticular. Estrias de Wickham em mucosa jugal.....	49
Figura 21 - Ulceração aftosa maior em mucosa labial inferior.....	51
Figura 22 - Papiloma escamoso. Lesão exofítica de superfície branca com múltiplas projeções curtas no palato mole.....	53
Figura 23 Adenoma pleomórfico. Massa de consistência firme no palato duro, lateral à linha média.....	53
Figura 24- Carcinoma de células escamosas. Lesão ulcerada em borda de língua.....	55
Figura 25- Linfoma não Hodgkin em palato duro.....	55
Figura 26 – Leucemia. Aumento de volume gengival difuso.....	57
Figura 27- Sarcoma de Kaposi em palato em paciente HIV positivo.....	57
Figura 28- Eritema migratório. Áreas eritematosas bem demarcadas de atrofia papilar.....	58
Figura 29- Granuloma piogênico entre incisivos central e lateral direitos.....	59
Figura 30- Mucocele. Nódulo azulado em lábio inferior.....	60
Figura 31- Rânula. Aumento de volume azulado no lado esquerdo do assoalho bucal.....	61
Figura 32- Leucoplasia. Lesão extensa em região ventral e borda lateral de língua.	62
Figura 33- Fibroma. Nódulo de coloração rosa na região posterior da mucosa jugal	63
Figura 34- Ulceração traumática. Ulceração da superfície mucosa ventral da língua com halo hiperkeratótico.....	63

Quadro 1- Variáveis desfecho e métodos diagnósticos.....	68
Quadro 2- Variáveis clínico-epidemiológicas.....	70
Quadro 3- Variáveis clínicas- localização das manifestações orais ou orofaríngeas.....	71
Figura 35- Fluxograma da seleção de pacientes com doença oral ou orofaríngea dentre os 7551 pacientes atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-FIOCRUZ (2005 a 2017).....	73
Gráfico 1- Distribuição da idade por faixas etárias dos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no INI-Fiocruz 2005-2017.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição da idade por faixas etárias de cada grupo de doenças dos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no INI-Fiocruz, 2005 – 2017	75
Tabela 2- Características epidemiológicas dos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no INI-Fiocruz, 2005 - 2017.....	76
Tabela 3- Localização das manifestações orais ou orofaríngeas dos pacientes atendidos no INI-Fiocruz 2005 - 2017.....	77
Tabela 4- Localização das manifestações de acordo com os sítios anatômicos orais ou orofaríngeos nos pacientes atendidos no INI-Fiocruz 2005 - 2017.....	78
Tabela 5- Primeiro sintoma mucoso apresentado pelos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no INI-Fiocruz, 2005 – 2017.....	79
Tabela 6- Infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida nos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no INI-Fiocruz 2005 – 2017.....	80
Tabela 7- Frequência das doenças com manifestações orais ou orofaríngeas nos pacientes atendidos no INI-Fiocruz, 2005 - 2017.....	82
Tabela 8- Comparação entre as características clínico-epidemiológicas dos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas de doenças infecciosas não granulomatosas e granulomatosas dos pacientes atendidos no INI-Fiocruz, 2005 - 2017.....	83
Tabela 9- Comparação entre idade mediana dos pacientes e tempo mediano de evolução das manifestações orais ou orofaríngeas de doenças infecciosas não granulomatosas e granulomatosas dos pacientes atendidos no INI-Fiocruz, 2005 - 2017.....	84
Tabela 10- Comparação entre as localizações das manifestações orais ou orofaríngeas de doenças infecciosas não granulomatosas e granulomatosas dos pacientes atendidos no INI-Fiocruz, 2005 - 2017.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS- síndrome da imunodeficiência adquirida.

CCE- carcinoma de células escamosas.

CO- candidíase oral ou orofaríngea.

Hab- habitantes.

HIV- vírus da imunodeficiência humana.

HPV- papilomavírus humano.

HSV-1- vírus herpes simples 1.

HSV-2- vírus herpes simples 2.

HV-8 - herpes vírus 8.

IgA- imunoglobulina A.

IgG- imunoglobulina G.

INI-Fiocruz- Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas- Fundação Oswaldo Cruz.

LTA- leishmaniose tegumentar americana.

MOOF- manifestações orais ou orofaríngeas.

NCOC – não classificadas em outras categorias.

OMS- Organização Mundial de Saúde.

PCM- paracoccidioomicose.

PCR- reação em cadeia da polimerase.

SK- sarcoma de Kaposi.

TB- tuberculose.

VADS- vias aéreas e digestivas superiores

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO/REVISÃO DA LITERATURA	16
1.1 ANATOMIA DA CAVIDADE ORAL E DA OROFARINGE	16
1.2 CLASSIFICAÇÃO ETIOPATOGÊNICA DAS MANIFESTAÇÕES EPITELIAIS E DE TECIDOS MOLES DA CAVIDADE ORAL E OROFARINGE, DECORRENTES DE DOENÇAS LOCAIS, DE OUTROS SÍTIOS ANATÔMICOS OU SISTÊMICAS.....	18
1.2.1 Anomalias de desenvolvimento	18
1.2.1.1 Cisto linfoepitelial	18
1.2.1.2 Leucoedema	19
1.2.2 Doenças infecciosas.....	20
1.2.2.1 Amigdalite e faringite agudas.....	21
1.2.2.2 Outras infecções bacterianas	22
1.2.2.2.1 Tuberculose	25
1.2.2.2.2 Hanseníase.....	26
1.2.2.2.3 Sífilis	28
1.2.2.3 Infecções fúngicas	30
1.2.2.3.1 Paracoccidioidomicose	31
1.2.2.3.2 Histoplasmose.....	33
1.2.2.3.3 Esporotricose	34
1.2.2.3.4 Candidíase.....	36
1.2.2.4 Infecções parasitárias	38
1.2.2.4.1 Leishmaniose tegumentar americana	38
1.2.2.5 Infecções virais	40
1.2.2.5.1 Infecções por herpes vírus.....	40
1.2.2.5.2 Infecções por papilomavírus humano	41
1.2.2.5.3 Manifestações orais ou orofaríngeas em pacientes infectados pelo HIV ..	43
1.2.3 Doenças autoimunes	43
1.2.3.1 Síndrome de Behçet	44
1.2.3.2 Pênfigo vulgar	45
1.2.3.3 Penfigoide das membranas mucosas	47
1.2.3.4 Líquen plano	48

1.2.3.5 Estomatite aftosa recorrente	49
1.2.4 Neoplasias.....	52
1.2.4.1 Neoplasias benignas	52
1.2.4.1.1 Papiloma escamoso	52
1.2.4.1.2 Adenoma pleomórfico	53
1.2.4.2 Neoplasias malignas	54
1.2.5 Doenças epiteliais e de tecidos moles não classificadas em outras categorias	58
1.2.5.1 Eritema migratório	58
1.2.5.2 Granuloma piogênico	59
1.2.5.3 Mucocele	60
1.2.5.4 Leucoplasia	61
1.2.5.5 Fibroma.....	62
1.2.5.6 Ulcerações traumáticas	63
2 JUSTIFICATIVA	64
3 OBJETIVO GERAL	65
4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	65
5 MÉTODOS	66
5.1 DESENHO DO ESTUDO	66
5.2 CASUÍSTICA.....	66
5.2.1 Critérios de inclusão	66
5.2.2 Critérios de exclusão	66
5.2.3 Período do estudo	66
5.3 MATERIAIS, PROCEDIMENTO E TÉCNICAS	66
5.4 PLANO DE ANÁLISE	72
6 RESULTADOS	73
7 DISCUSSÃO	86
8 CONCLUSÕES	96
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	97

9 REFERÊNCIAS.....	98
--------------------	----

1 INTRODUÇÃO/REVISÃO DA LITERATURA

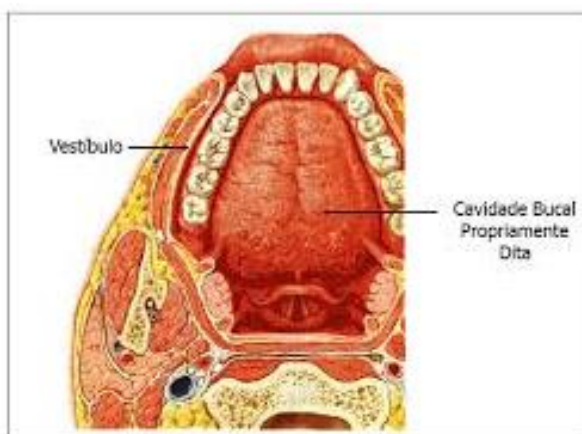
A cavidade oral representa um importante papel na fisiologia do organismo humano e muitos se referem à boca como sendo “a janela para o corpo” (CUMMINGS, 2005a; SILK, 2014). Anatomicamente contínua à cavidade oral, a orofaringe apresenta relevância não menos significativa entre as funções das vias aéreas e digestivas superiores (VADS), podendo também ser um local de origem de sinais e sintomas de variados agravos à saúde (CUMMINGS, 2005a). Devido a esta continuidade anatômica e funcional, diversas publicações sobre manifestações orais incluem também manifestações em sítios da orofaringe e vice-versa (AMARAL et al., 2016; NEVILLE et al., 2009a; QUEIROZ et al., 2018; SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN, 2009). Justifica-se, assim, a dificuldade em encontrar estudos sobre manifestações nestes dois sítios anatômicos separadamente. Manifestações orais ou orofaríngeas (MOOF) podem ser decorrentes de anomalias de desenvolvimento, de infecções, de processos inflamatórios alérgicos ou imunológicos, de neoplasias e de outras alterações histomorfológicas do epitélio e dos tecidos moles destes sítios anatômicos (BUGSHAN; FARAG; DESAI, 2017; NEVILLE, 2009; PORTER; MERCADANTE; FEDELE, 2017; SILK, 2014). Estas manifestações podem ser causadas por doenças primárias da cavidade oral ou da orofaringe, ou podem ser expressões clínicas de enfermidades sistêmicas ou de outros órgãos (NEVILLE, 2009).

1.1 ANATOMIA DA CAVIDADE ORAL E DA OROFARINGE

A cavidade oral estende-se da borda cutânea do vermelhão dos lábios, anteriormente, à junção do palato duro e palato mole, posteriormente, e é constituída pelos lábios, comissuras labiais, mucosa jugal (revestimento interno das bochechas), gengivas superior e inferior, trígono retromolar (pequena área triangular adjacente aos últimos molares), dois-terços anteriores da língua e palato duro (IARC, 2019). Esta cavidade pode ser dividida em duas porções: vestibulo e cavidade oral propriamente dita. O vestibulo é o espaço limitado externamente pela mucosa dos lábios e bochechas e, internamente, pelos processos alveolares, nos quais os

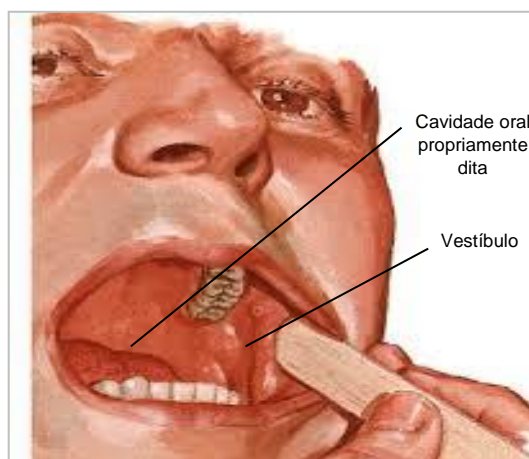
dentes estão implantados. A cavidade oral propriamente dita é limitada anteriormente e lateralmente pelos processos alveolares; superiormente pelo palato e inferiormente pelo assoalho da boca, que é amplamente ocupado pela língua (Figuras 1A e 1B) (GARDNER; DONALD; RONAN, 1988a; NETTER, 2000).

Figura 1A – Vista superior de um corte anatômico transversal da cavidade oral.



Fonte: Netter (2000).

Figura 1B – Vista anterior da cavidade oral ao exame clínico.

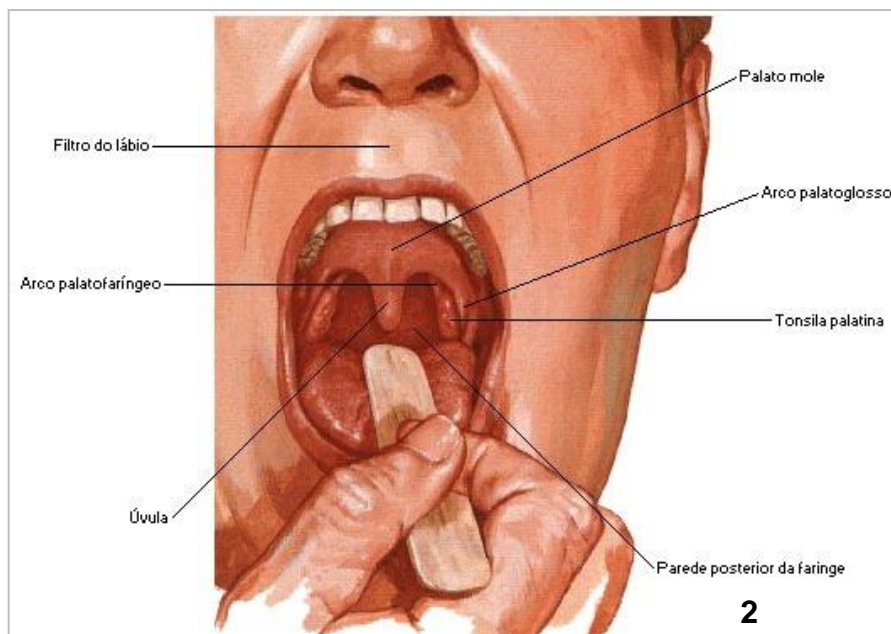


Fonte: Netter (2000).

A orofaringe apresenta como limites o istmo das fauces (composto pela borda posterior do palato mole, arcos palatoglossos e base de língua), anteriormente; os arcos palatofaríngeos, as fossas tonsilares e as próprias tonsilas (amígdalas) palatinas, lateralmente; o palato mole, superiormente; a parede posterior da faringe, posteriormente; e o plano horizontal que passa pela borda superior da epiglote e

pelo corpo do osso hióide, inferiormente (Figura 2) (FILHO; MOREIRA, 2001; GARDNER; DONALD; RONAN, 1988b; NETTER, 2000).

Figura 2 – Vista anterior do exame clínico das cavidades oral e orofaríngea.



Fonte: Netter (2000).

1.2 CLASSIFICAÇÃO ETIOPATOGÊNICA DAS MANIFESTAÇÕES EPITELIAIS E DE TECIDOS MOLES DA CAVIDADE ORAL E OROFARINGE, DECORRENTES DE DOENÇAS LOCAIS, DE OUTROS SÍTIOS ANATÔMICOS OU SISTÊMICAS

1.2.1 Anomalias de desenvolvimento

Anomalias ou defeitos de desenvolvimento da região oral e orofaríngea são alterações da normalidade, geralmente congênitas, que incluem fendas labiais, fendas palatinas, leucoedema, cistos de desenvolvimento como cisto linfoepitelial entre outras alterações (NEVILLE et al., 2009b).

1.2.1.1 Cisto linfoepitelial

O cisto linfoepitelial é uma lesão rara que ocorre no tecido linfóide oral (agregados linfóides presentes no assoalho bucal e superfície ventral da língua) e orofaríngeo (amígdalas linguais, palatinas e agregados linfóides do palato mole).

Sua prevalência é de 0,09% e 0,18% do total de lesões diagnosticadas em Serviços de Patologia Oral. As teorias de etiopatogênese sugerem que seu surgimento ocorreria pela obstrução na cripta de uma tonsila com conseqüente acúmulo de células epiteliais e/ou material purulento ou pelo aprisionamento de epitélio de revestimento ou do parênquima glandular salivar dentro de agregados linfóides durante a embriogênese (JULIASSE et al., 2010; NEVILLE et al., 2009b).

Os cistos linfoepiteliais podem se desenvolver em qualquer idade, com maior incidência na terceira década de vida. A apresentação clínica é de um pequeno nódulo submucoso, móvel, geralmente assintomático, branco ou branco-amarelado. O assoalho bucal é a localização mais frequente, seguida pela superfície ventral e borda lateral da língua, tonsila palatina e palato mole (Figura 3). Todas estas localizações representam áreas de tecido linfóide oral ou orofaríngeo normal ou acessório. O diagnóstico é geralmente feito no exame de rotina. A biópsia nem sempre é necessária, desde que a lesão seja característica o bastante para o diagnóstico clínico, visto que é assintomática e inócua (JULIASSE et al., 2010; NEVILLE et al., 2009b; PEIXOTO, 2010).

Figura 3.- Cisto linfoepitelial. Pequeno nódulo branco-amarelado na fossa amigdaliana.



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.1.2 Leucoedema

O leucoedema é uma alteração de desenvolvimento comum na cavidade oral, caracterizada pelo acúmulo de fluido nas células epiteliais da mucosa jugal. As manifestações são mais frequentes em adultos negros, com prevalência de 70 a 90% nesta população. Esta predileção por raça pode ser explicada pela

pigmentação na mucosa de indivíduos negros que torna mais visível a alteração edematosa. A mucosa oral apresenta aparência difusa, opalescente, branco-acinzentada, com rugosidades ou estrias esbranquiçadas não destacáveis (Figura 4). A localização mais frequente é a mucosa jugal, bilateralmente, mas a alteração pode se estender para a mucosa labial, assoalho bucal e pilares amigdalianos. A manobra clínica de estiramento da mucosa alterada provoca o desaparecimento do leucoedema e o diferencia o de outras lesões brancas (leucoplasia, líquen plano e candidíase), sendo suficiente para o diagnóstico (MADANI; KUPERSTEIN, 2014; NEVILLE et al., 2009b).

Figura 4- Leucoedema. Aspecto de estrias brancas na mucosa jugal.



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.2 Doenças infecciosas

Infecções orais ou orofaríngeas podem ser primárias, causadas pela microbiota local patogênica, ou secundárias, causadas pela disseminação de infecções sistêmicas (BUGSHAN; FARAG; DESAI, 2017). Cárie e doenças periodontais são as doenças orais mais frequentes, mas infecções sistêmicas de etiologia bacteriana, fúngica, parasitária e viral também podem cursar com MOOF (BERGQUIST, 2009; DAHLÉN, 2009; DENTINO et al., 2013; SIMÓN-SORO; MIRA, 2015; STOOPLER; SOLLECITO, 2014).

1.2.2.1 Amigdalite e faringite agudas

Amigdalite e faringite agudas, frequentemente denominadas faringotonsilites agudas, são infecções orofaríngeas de etiologia viral ou bacteriana. Vírus são os agentes etiológicos em aproximadamente 75% dos casos e os principais tipos são rinovírus, coronavírus, adenovírus, vírus influenza, vírus parainfluenza, coxsackievírus, vírus herpes simples, vírus Epstein-Barr e citomegalovírus (NEVILLE et al., 2009c; SIH, 2007). Nos casos de etiologia bacteriana, os estreptococos β hemolíticos do grupo A são as cepas mais frequentemente envolvidas, presentes em 24% dos casos observados em crianças de 3 a 12 anos de idade. A transmissão é interpessoal, por gotículas respiratórias ou secreções contaminadas. Não há predileção por gênero e qualquer faixa etária pode ser afetada, mas observa-se maior frequência em indivíduos abaixo de 15 anos de idade, principalmente no inverno ou início da primavera. Manifestações clínicas frequentes incluem febre, odinofagia associada ou não à hiperemia, edema, úlceras e exsudato. O diagnóstico é baseado na história médica e no exame físico do paciente (ANJOS et al., 2014; NEVILLE, 2009c) Nas infecções de etiologia bacterianas, o início da sintomatologia é geralmente súbito e caracteriza-se por intensa odinofagia, febre, queda do estado geral, hipertrofia ou hiperemia das tonsilas palatinas e exsudato faríngeo ou amigdaliano amarelado (Figura 5). O diagnóstico definitivo da etiologia bacteriana é obtido através de cultura. Testes rápidos para detecção de estreptococos na saliva também podem ser utilizados. Quando positivos, dispensam a realização da cultura. O resultado negativo do teste é suficiente para descartar infecção (ANJOS et al., 2014; NEVILLE et al., 2009c). A ocorrência de 7 episódios de amigdalite aguda em 1 ano, 5 episódios por ano em 2 anos consecutivos ou 3 episódios por ano em 3 anos consecutivos caracteriza amigdalite de repetição. Infecções recorrentes podem originar hiperplasia das amígdalas palatinas (SIH, 2007).

Figura 5- Amigdalite aguda. Amígdalas hiperplásicas, com exsudato amarelado nas criptas.



Fonte: Neville et al (2009).

Amigdalites bacterianas não tratadas podem evoluir para abscessos periamigdalianos. Os pacientes apresentam alteração no quadro clínico, com piora unilateral da dor, piora da disfagia, da halitose, salivação, alteração no timbre da voz, trismo, frequentemente acompanhados por otalgia ipsilateral. Clinicamente, observa-se edema dos tecidos localizados superiormente e lateralmente à amígdala envolvida e deslocamento da úvula. O diagnóstico é clínico, mas tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser utilizadas. Nos casos de assimetria amigdaliana, a hipótese de neoplasias deve ser considerada (RUSSELL; RUSSELL, 2018).

1.2.2.2 Outras infecções bacterianas

A cavidade oral é colonizada por comunidades bacterianas sinérgicas e simbióticas que sobrevivem em condições apropriadas de pH, temperatura e nutrientes e formam um biofilme que adere nos tecidos moles e elementos dentários. Este biofilme, também chamado de placa dentária ou bacteriana, passa por várias etapas, incluindo colonização, crescimento de bactérias comensais e integração e invasão de espécies patogênicas, desde a colonização inicial até a formação de comunidades supra e subgingivais maduras e potencialmente patogênicas. Os patógenos oportunistas coexistem com outros residentes do biofilme, até que as condições ambientais alteradas favoreçam sua expansão e expressão de suas propriedades patogênicas (BUGSHAN; FARAG; DESAI, 2017; DENTINO et al., 2013). O biofilme, formado por espécies microbianas e seus produtos, está relacionado com a etiopatogenia da cárie e das doenças periodontais (DENTINO et al., 2013; SELWITZ; ISMAIL; PITTS, 2007).

A cárie dental é uma das doenças orais mais frequentes e resulta da interação entre bactérias patogênicas do biofilme, consumo de carboidratos e fatores do hospedeiro como composição e fluxo salivar, utilização de água fluoretada e hábitos de higiene oral (SELWITZ; ISMAIL; PITTS, 2007; SILK, 2014). *Streptococcus mutans* era considerado o principal agente etiológico, mas atualmente acredita-se que um consórcio bacteriano formado por múltiplas espécies (*Streptococcus* spp, *Lactobacillus* spp, *Actinomyces* spp, *Neisseria* spp, entre outros) atue coletivamente e sinergisticamente na formação e expansão da lesão cariada (BUGSHAN; FARAG; DESAI, 2017; SELWITZ; ISMAIL; PITTS, 2007; SIMÓN-SORO; MIRA, 2015).

As doenças periodontais são consideradas infecções polimicrobianas oportunistas causadas pela atividade patogênica de espécies bacterianas (ex. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Parvimonas micra* e *Streptococcus intermedius*) favorecida por possíveis coinfeções virais (ex. vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e vírus herpes simples) (ARMITAGE; CULLINAN; SEYMOUR, 2010; DENTINO et al., 2013). Uma das possíveis situações descritas, é que a infecção por herpes vírus resultaria em um aumento local de citocinas inflamatórias, que romperiam o equilíbrio homeostático entre a microbiota periodontal residente no biofilme subgengival e o hospedeiro, favorecendo a proliferação de alguns membros desta microbiota que se desenvolveriam e proliferariam sob condições inflamatórias (por exemplo, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythiae*, *Treponema* spp.), contribuindo para o desenvolvimento e a progressão da doença (ARMITAGE; CULLINAN; SEYMOUR, 2010). As reações imunológicas e inflamatórias induzidas pela interação parasita-hospedeiro são manifestadas pelos sinais e sintomas da doença. Os resultados desta interação podem ser modulados por fatores genéticos e/ou ambientais que afetam significativamente o início e a progressão dos diferentes tipos desta doença (DENTINO et al., 2013). As doenças periodontais podem cursar com lesões localizadas ou generalizadas caracterizadas por inflamação gengival de baixa a alta intensidade, com edema e hiperemia, sangramento, presença de bolsas periodontais (causadas pela destruição permanente das estruturas de suporte dos elementos dentários) e perda óssea alveolar, que pode resultar em perda dos dentes (ARMITAGE; CULLINAN, 2010). Condições e doenças periodontais são

classificadas em: saúde periodontal, condições e doenças gengivais; periodontites (que incluem as doenças periodontais necrosantes e periodontites como manifestações de doenças sistêmicas) e outras condições que afetam o periodonto (como forças oclusais traumáticas e fatores relacionados aos elementos ou próteses dentários (CATON et al., 2018).

A gengivite necrosante aguda (previamente denominada gengivite ulcerativa necrosante aguda) é um tipo de doença periodontal necrosante que apresenta características patognomônicas como início rápido, dor intensa, necrose das papilas interdentais, halitose fétida, edema e sangramento gengivais (Figura 6) (LAUDENBACH; SIMON, 2014). Imunossupressão (principalmente associada ao vírus da imunodeficiência adquirida), deficiências nutricionais, estresse, higiene oral inadequada, tabagismo e etilismo são fatores associados à patogenia da doença. O diagnóstico é baseado nos achados clínicos, mas exames microbiológicos ou histopatológicos devem ser realizados em casos atípicos ou que não respondam ao tratamento (HERRERA et al., 2018).

Figura 6- Gengivite necrosante aguda na face palatina dos dentes incisivos superiores.



Fonte: Laundebach et al (2014)

Algumas infecções bacterianas específicas como tuberculose, hanseníase e sífilis podem apresentar MOOF (BUGSHAN; FARAG; DESAI, 2017; DAHLÉN, 2009; RODRIGUES et al., 2017).

1.2.2.2.1 Tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* que acomete em especial os pulmões, mas pode atingir qualquer outro órgão do corpo (KAKISI et al., 2010; MIGNOGNA et al., 2000). A transmissão ocorre por via respiratória, pela inalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de paciente com doença ativa de vias aéreas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). No Brasil, o coeficiente de incidência da TB foi de 44/100.000 hab em 2017 e ainda está distante da meta para eliminação da doença como problema de saúde pública no país (<10 casos/100.000 hab.) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). A cavidade oral e a orofaringe podem ser os únicos sítios acometidos (infecção primária) ou pode haver MOOF concomitantes com focos pulmonares ou em outros órgãos (infecção secundária). A infecção primária parece ocorrer pela inalação e inoculação direta de bacilos na mucosa e pode ser facilitada por fatores como lesões traumáticas, inflamações crônicas, higiene oral deficiente, doença periodontal e alvéolos dentários pós-extrações (DOGRA; CHANDER; KRISHNA, 2013; POPESCU et al., 2015). A infecção secundária é mais frequente, geralmente concomitante à TB pulmonar e pode ocorrer pela contaminação por micobactérias provenientes do escarro infectado ou pelas vias hemática ou linfática (KAKISI et al., 2010; POPESCU et al., 2015). Manifestações orais ou orofaríngeas podem ser observadas em 0,1 a 0,4% de indivíduos com TB, mas a frequência de MOOF é superior (1,33%) em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (DOGRA; CHANDER; KRISHNA, 2013; MIZIARA, 2005).

Manifestações orais ou orofaríngeas da TB ocorrem mais frequentemente em indivíduos do gênero masculino na quarta ou quinta décadas de vida. Os sítios mais acometidos, em ordem decrescente, são: língua, mandíbula, gengiva, lábios, mucosa alveolar, palato mole e palato duro (KAKISI et al., 2010; POPESCU et al., 2015). Assim como observado na laringe (REIS et al., 2016), as características das lesões são variáveis (MIGNOGNA et al., 2000; POPESCU et al., 2015). As lesões mais observadas são úlceras, geralmente únicas, com margens irregulares e endurecidas e base necrótica, mas lesões nodulares, granulosas ou pápulas difusas também podem ser encontradas. Os sintomas mais frequentes são dor local e

odinofagia. Outras queixas clínicas são perda de apetite, perda de peso e tosse (Figura 7) (DOGRA; CHANDER; KRISHNA, 2013; KAKISI et al., 2010).

Figura 7- Tuberculose. Seta larga vertical: hiperemia da porção posterior de palato duro e do palato mole. Seta fina oblíqua: lesão granulosa e erosiva do palato mole.



Fonte: Arquivo do Serviço de Otorrinolaringologia INI-Fiocruz.

Os métodos utilizados para diagnóstico da TB oral e orofaríngea incluem exames histopatológicos, pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e cultura de espécimes teciduais obtidos por biópsia das lesões. A análise histopatológica, além de auxiliar o diagnóstico, também é importante para descartar outras doenças como carcinoma epidermóide. A reação em cadeia da polimerase (PCR) também pode ser utilizada para identificação do *Mycobacterium tuberculosis* nas lesões. A radiografia de tórax é indicada para investigação de um possível foco pulmonar (DOGRA; CHANDER; KRISHNA, 2013; KAKISI et al., 2010; MIGNOGNA et al., 2000; POPESCU et al., 2015).

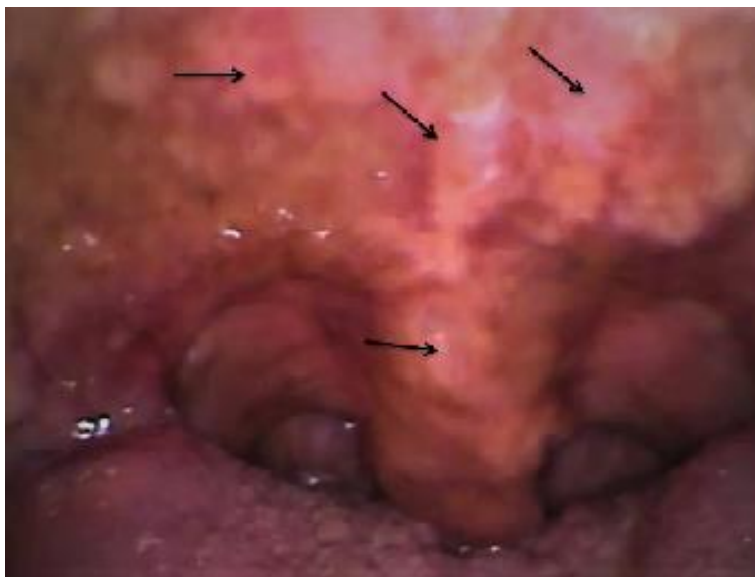
1.2.2.2 Hanseníase

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* que apresenta tropismo por nervos periféricos e pele, mas também pode infectar outros órgãos e mucosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; RODRIGUES et

al., 2017). O ser humano é considerado a única fonte de infecção da doença. A forma mais provável de contaminação é a inalação de bacilos expelidos pela fala, tosse ou espirro de indivíduos infectados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). Foram notificados 25.218 casos novos e registrada uma taxa de detecção de 12,2/100.000 hab no ano de 2016, classificando o Brasil como país de alta carga da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a). Ridley e Jopling (1962) classificaram a hanseníase de acordo com critérios clínicos e histopatológicos em dois grupos polares opostos denominados tuberculoide e lepromatoso, e um grupo entre eles denominado *borderline*, que pode apresentar características tuberculoides ou lepromatosas (RIDLEY; JOPLING, 1962). A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a doença de acordo com o número de lesões cutâneas: multibacilar (mais de cinco lesões) e paucibacilar (até cinco lesões) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). As mucosas da cavidade oral e orofaringe podem ser contaminadas por disseminação linfática ou hemática ou ainda por infecção secundária a partir de lesões nasais, frequentes em pacientes com a forma lepromatosa, provavelmente devido à predileção do bacilo por baixas temperaturas (BOMMANAVAR et al., 2018; RODRIGUES et al., 2017). Manifestações orais ou orofaríngeas ocorrem mais frequentemente em pacientes com a forma lepromatosa e estão diretamente relacionadas com maior tempo de evolução da doença e início tardio do tratamento (BABU et al., 2015; MORGADO DE ABREU et al., 2007; REICHART, 1976).

Indivíduos do gênero masculino na sexta década de vida são os mais afetados (BABU et al., 2015; REICHART, 1976). Os sítios mais frequentemente acometidos são palato duro, palato mole e dorso da língua (BOMMANAVAR et al., 2018; RODRIGUES et al., 2017). As lesões são geralmente assintomáticas e podem apresentar-se como pápulas ou nódulos de coloração avermelhada ou amarelo-avermelhada, sésseis ou pediculados, firmes à palpação, ulcerados ou não. Na língua, atrofia papilar e fissuras podem também ser observadas (Figura 8). Pode ocorrer hiperpigmentação de palato, tonsilas, gengiva e língua (especialmente no terço posterior). O comprometimento dos ramos bucal e marginal da mandíbula do nervo facial pode prejudicar a mastigação e comunicação (RODRIGUES et al., 2017).

Figura 8- Hanseníase. Lesões granulosas em palato mole e úvula (setas).



Fonte: Arquivo do Serviço de Otorrinolaringologia INI-Fiocruz.

A presença de MOOF associada a comprometimento sensitivo e envolvimento de nervos cutâneos e periféricos é sugestiva de hanseníase, mas o diagnóstico final depende da correlação entre os achados clínicos, bacteriológicos e histopatológicos obtidos por baciloscopia de lesões cutâneas, sorologia anti-glicolípido-fenólico¹ (anti-PGL1), biópsias cutâneas, orais e orofaríngeas, e PCR. Exames laboratoriais utilizando a saliva de pacientes com hanseníase (como detecção de anticorpos anti-PGL1) e PCR apresentam resultados promissores (NAIK et al., 2011; RODRIGUES et al., 2017).

1.2.2.2.3 Sífilis

A sífilis é causada pela espiroqueta *Treponema pallidum* e pode ser congênita (transmissão vertical) ou adquirida (transmissão sexual, objetos contaminados e transfusão sanguínea) (KELNER et al., 2014; LEUCI et al., 2013; PIRES et al., 2016). A taxa de detecção da sífilis adquirida no Brasil foi de 42,5/100.000 hab em 2016 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a). A sífilis adquirida é caracterizada por quatro estágios clínicos (primário, secundário, terciário e latente) e pode afetar diferentes órgãos e tecidos (LEUCI et al., 2013; PIRES et al., 2016). As MOOF primárias originam-se pela penetração da espiroqueta na mucosa através de práticas sexuais e beijo (PIRES et al., 2016; YU; ZHENG, 2016). No entanto, as MOOF da sífilis são

mais comuns no estágio secundário e ocorrem por provável disseminação hemática a partir da lesão primária em 30 a 50% dos pacientes (LEUCI et al., 2013; PIRES et al., 2016; SIQUEIRA et al., 2014). Indivíduos com sífilis secundária sem tratamento podem evoluir para o estágio terciário, que também pode cursar com MOOF (LEÃO; GUEIROS; PORTER, 2006).

Homens na quarta ou quinta décadas de vida são os mais frequentemente infectados e a idade média dos homens infectados é maior que a das mulheres. O cancro é a lesão primária mais frequentemente observada e surge no local de penetração da espiroqueta, geralmente no lábio superior, lábio inferior ou língua. Caracteriza-se como úlcera com base endurecida e bordas elevadas, assintomática na maioria dos casos e que geralmente apresenta resolução espontânea (Figura 9) (HERTEL et al., 2014; LEUCI et al., 2013; PIRES et al., 2016). Linfadenomegalia regional indolor está frequentemente associada às lesões primárias (KELNER et al., 2014; LEUCI et al., 2013; PIRES et al., 2016). No estágio secundário, as lesões mostram um padrão inespecífico: placas mucosas, úlceras únicas ou múltiplas, placas leucoplásicas ou lesões nodulares. A lesão mais comum é a placa mucosa ligeiramente elevada, geralmente oval, ulcerada ou não, recoberta por pseudomembrana esbranquiçada, únicas ou múltiplas, que podem coalescer e originar lesões conhecidas como “lesões em rastro de lesma” (DE PAULO et al., 2015; LEÃO; GUEIROS; PORTER, 2006; LEUCI et al., 2013). Os sítios mais frequentemente acometidos são língua, lábios, comissura labial e palato (LEUCI et al., 2013; PIRES et al., 2016). As lesões neste estágio são geralmente acompanhadas por manifestações cutâneas (principalmente no tronco, palma das mãos e sola dos pés), febre baixa, cefaleia, entre outros. A sífilis terciária apresenta como complicação oral a formação de goma sífilítica, que é uma lesão granulosa, indolor, localizada geralmente no palato duro e língua e pode estar associada a manifestações cardiovasculares e neurológicas (LEÃO; GUEIROS; PORTER, 2006).

Figura 9- Sífilis. Lesão ulcerada (cancro) em borda lateral de língua.



Fonte: Arquivo do Serviço de Otorrinolaringologia INI-Fiocruz.

O diagnóstico é baseado na história clínica e no exame físico, associados a testes sorológicos treponêmicos (*Venereal Disease Research Laboratory- VDRL*) e não treponêmicos (*fluorescent treponemal antibody absorption test - FTA-ABS* e *Treponema pallidum hemagglutination-TPHA*). O exame histopatológico das lesões orais e orofaríngeas é inespecífico. A utilização de técnicas imunohistoquímicas e PCR podem confirmar a presença da bactéria (LEÃO; GUEIROS; PORTER, 2006; LEUCI et al., 2013; PIRES et al., 2016). O desenvolvimento de métodos não invasivos como o teste rápido treponêmico da saliva pode auxiliar o diagnóstico da doença (BRISTOW et al., 2018).

1.2.2.3 Infecções fúngicas

Fungos estão emergindo como importantes agentes etiológicos de doenças devido ao aumento global no número de indivíduos imunossuprimidos (VALLABHANENI et al., 2016). Algumas infecções fúngicas que podem cursar com MOOF são paracoccidiodomicose, histoplasmose, esporotricose e candidíase (DELBONI NUNES et al., 2017; FERREIRA et al., 2002; FREITAS et al., 2012; SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN, 2009).

1..2.2.3.1 *Paracoccidioidomicose*

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada pelos fungos *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii* e endêmica na América Latina, com maior número de casos registrados no Brasil, Colômbia, Venezuela, Equador, Argentina e Paraguai (ARANTES et al., 2015; SHIKANAI-YASUDA et al., 2017). Como a notificação dos casos não é compulsória, não há dados precisos sobre a prevalência da doença no Brasil. Estima-se uma incidência anual de 1 a 3/100.000 hab. A doença é classificada como PCM infecção, PCM doença (forma aguda/subaguda-também denominada juvenil e forma crônica do adulto) ou forma residual ou sequelar. A contaminação dos indivíduos ocorre pela inalação de propágulos do fungo encontrados no solo, e por esta razão, atividades agrícolas, terraplenagem, jardinagem e transporte de produtos vegetais estão relacionados com maior risco de transmissão da doença. Os sítios mais acometidos pela PCM são pulmões, mucosa das VADS e pele (SHIKANAI-YASUDA et al., 2017). Manifestações orais ou orofaríngeas ocorrem por disseminação hemática ou linfática e são observadas em 50 a 75% dos pacientes, principalmente na forma crônica da doença (BELLISSIMO-RODRIGUES et al., 2013; DELBONI NUNES et al., 2017; DUTRA et al., 2018b).

A PCM oral ou orofaríngea ocorre predominantemente em indivíduos do gênero masculino na quinta ou sexta décadas de vida (DE ARRUDA et al., 2018; DUTRA et al., 2018b; TRINDADE et al., 2017). A apresentação típica é úlcera granulosa com pontos hemorrágicos, de aspecto moriforme,, mas lesões ulceradas com bordas infiltradas e lesões infiltrativas também podem ser observadas (Figura 10). As lesões são frequentemente múltiplas e encontradas principalmente na gengiva, lábios, mucosa jugal e língua (AZENHA et al., 2012; DE ARRUDA et al., 2018; DUTRA et al., 2018b). Macroqueilia e perfuração do palato duro também podem ser observadas (DE ABREU E SILVA et al., 2013). Sinais e sintomas observados são halitose fétida, dor e dificuldade de mastigação (AZENHA et al., 2012).

Figura 10- Paracoccidioidomicose. Lesão granulosa de aspecto moriforme (pontilhados hemorrágicos) empalato mole e úvula (setas).



Fonte: Arquivo do Serviço de Otorrinolaringologia INI-Fiocruz.

A identificação de elementos fúngicos através de exame micológico direto, cultura ou exame histopatológico com colorações especiais (ex. ácido periódico de Schiff e coloração de Gomori-Grocott) de espécimes obtidos das lesões orais ou orofaríngeas fornece o diagnóstico definitivo da PCM (DE ARRUDA et al., 2018; DUTRA et al., 2018b; SHIKANAI-YASUDA et al., 2017). Testes sorológicos para detecção de anticorpos séricos anti-*Paracoccidioides brasiliensis* auxiliam o diagnóstico e seguimento dos pacientes (SHIKANAI-YASUDA et al., 2017). O uso de técnicas moleculares como PCR são úteis para o diagnóstico da doença e para identificação dos genótipos circulantes, mas não são utilizadas na rotina diagnóstica da PCM (DE ARRUDA et al., 2018; DUTRA et al., 2018; GAVIRIA et al., 2015).

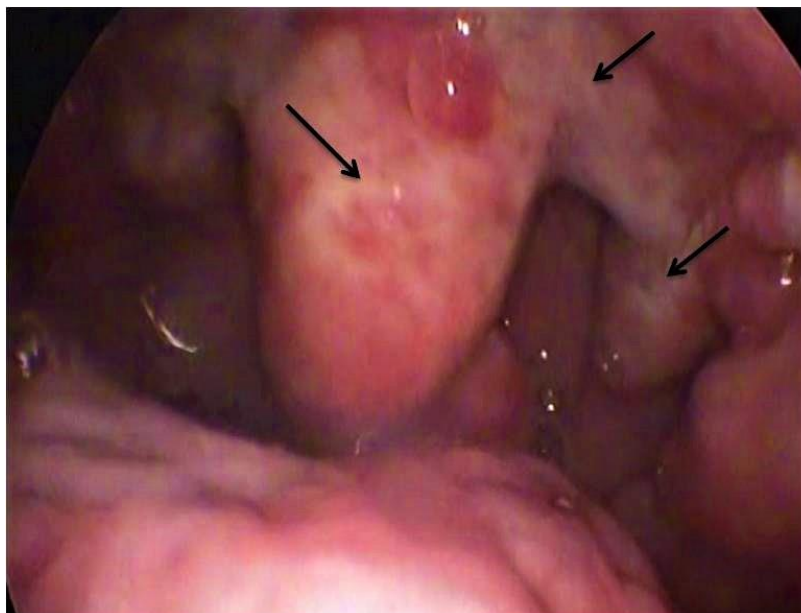
1.2.2.3.2 Histoplasmose

A histoplasmose é uma infecção sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. Os vales dos rios Ohio e Mississipi, nos Estados Unidos da América, são áreas endêmicas da doença, que também é encontrada em locais das Américas do Sul e Central, África Ásia e Austrália (FOLK; NELSON, 2017). Não há dados precisos sobre a prevalência da histoplasmose no Brasil. Inquéritos epidemiológicos baseados no teste cutâneo com histoplasmina relataram resultados positivos com variação de 2,6 a 93,2%, sugerindo a existência de áreas endêmicas (FAIOLLA et al., 2013; FAVA; NETTO, 1998). A transmissão do fungo ocorre pela inalação de propágulos presentes no solo e em locais contaminados por excrementos de morcegos e aves como edifícios antigos, pontes e cavernas (FOLK; NELSON, 2017; TELLES; KARKI; MARSHALL, 2017). A contaminação de indivíduos imunocompetentes geralmente resulta em uma infecção pulmonar assintomática ou autolimitada, mas focos do fungo podem permanecer dormentes e sofrer reativações em episódios de imunossupressão (FERREIRA et al., 2002; MOTA DE ALMEIDA et al., 2015). Pacientes imunocomprometidos apresentam formas mais graves e disseminadas da doença (FERREIRA et al., 2002). A histoplasmose apresenta-se nas formas aguda, crônica e disseminada. A contaminação da cavidade oral e da orofaringe ocorre por disseminação hemática e MOOF podem ocorrer em todas as formas da doença, mas são mais frequentes na forma disseminada (MIRANDA et al., 2018; MOTA DE ALMEIDA et al., 2015; ROCHA; SEVERO, 1994; TELLES; KARKI; MARSHALL, 2017).

A histoplasmose oral ou orofaríngea acomete em geral indivíduos do gênero masculino na quarta e quinta décadas de vida (NG; SIAR, 1996; ROCHA; SEVERO, 1994). As MOOF mais frequentes são úlceras múltiplas, rasas ou profundas, com bordas endurecidas, cobertas por uma pseudomembrana esbranquiçada, mas também podem ocorrer lesões de aspecto granuloso, verrucoso ou nodular (Figura 11) (FERREIRA et al., 2002; NG; SIAR, 1996; TELLES; KARKI; MARSHALL, 2017). Qualquer local da local da cavidade oral ou orofaringe pode ser afetado, mas As localizações mais frequentes são língua, palato duro, palato mole e gengiva (FERREIRA et al., 2002; FOLK; NELSON, 2017; NG; SIAR, 1996). Os sinais e sintomas loco-regionais mais comumente relatados são dor, linfadenopatia regional

e disfagia. Outros achados clínicos incluem perda de peso progressiva, febre, hepatoesplenomegalia e astenia (FERREIRA et al., 2002; NG; SIAR, 1996).

Figura 11- Histoplasmose. Lesões de aspecto granuloso com áreas cobertas por exsudato claro em úvula, palato mole e pilar amigdaliano posterior (setas).



Fonte: Arquivo do Serviço de Otorrinolaringologia INI-Fiocruz.

O diagnóstico definitivo é obtido pela identificação do fungo através de citologia, cultura ou exame histopatológico de espécimes obtidos das lesões orais ou orofaríngeas. Testes sorológicos para detecção de antígeno e anticorpos e detecção do antígeno na urina são ferramentas diagnósticas complementares (FERREIRA et al., 2002; HAGE et al., 2015; MIRANDA et al., 2018; TELLES; KARKI; MARSHALL, 2017). PCR e outras técnicas moleculares proporcionam rapidez no diagnóstico e diferenciação da histoplasmose com outras doenças (HAGE et al., 2015; SCHEEL et al., 2014).

1.2.2.3.3 *Esporotricose*

A esporotricose é uma micose subcutânea de distribuição global e áreas de alta endemicidade na América Latina (ALMEIDA-PAES et al., 2014). *Sporothrix schenckii* tem sido historicamente considerada a espécie causadora da

esporotricose, mas análises genotípicas e fenotípicas levaram à identificação de quatro novas espécies, dentre elas *Sporothrix brasiliensis*, relacionada à epidemia da doença no Rio de Janeiro (OLIVEIRA et al., 2011). A forma clássica de infecção está associada à inoculação subcutânea traumática por plantas ou matéria orgânica contaminada pelo fungo, com raros casos de transmissão a partir de animais infectados. No entanto, no estado do Rio de Janeiro, a transmissão da esporotricose está em grande parte relacionada com o contato de seres humanos com gatos infectados (FREITAS et al., 2012; MACÊDO-SALES et al., 2018; OROFINO-COSTA et al., 2017). Crianças e mulheres com contato frequente com gatos (domésticos ou não) e que geralmente vivem em situação de pobreza, em condições insalubres e com dificuldade de acesso ao sistema de saúde são a população mais frequentemente afetada (ALMEIDA-PAES et al., 2014; SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2018). Foram notificados 1375 casos confirmados de esporotricose no estado do Rio de Janeiro em 2017 (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2018). A doença é classificada em quatro formas clínicas: cutânea localizada, cutânea disseminada, cutâneo-linfática e extracutânea (sistêmica) (LACAZ, 2002). A forma clínica mais comum é a cutâneo-linfática. A maioria dos pacientes apresentam manifestações localizadas, limitadas à pele e tecido subcutâneo. A disseminação para outros órgão e sistemas ocorre principalmente em indivíduos imunossuprimidos, com destaque para os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (FREITAS et al., 2012). O envolvimento da mucosa oral e orofaríngea na esporotricose é raro e atribuído à disseminação hemática do fungo a partir de lesões cutâneas ou pulmonares (AARESTRUP et al., 2001; FREITAS et al., 2012; OROFINO-COSTA et al., 2017). Não há dados precisos sobre sua frequência, mas somente poucos relatos de caso ou menções de MOOF em séries de casos pacientes com AIDS (AARESTRUP et al., 2001; AZEVEDO, 2010; FONTES et al., 2007; FREITAS et al., 2012).

Devido à raridade de MOOF na esporotricose, os escassos dados obtidos através dos relatos de caso mostram um acometimento de homens (4:1) entre a terceira e quinta décadas de vida (AARESTRUP et al., 2001; AZEVEDO, 2010; FONTES et al., 2007; FREITAS et al., 2012). As lesões podem ser eritematosas, ulceradas e granulosas encontradas na gengiva, palato duro, palato mole e língua (Figura 12). Ao exame físico, pode ser observada linfonodomegalia regional de

consistência endurecida (AZEVEDO, 2010; FONTES et al., 2007; SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN, 2009).

Figura 12- Esporotricose. Lesões mucosas em forma de Infiltrado de aspecto granuloso em porção posterior de palato duro e palato mole em sua totalidade.



Fonte: Cortesia Dr. André L. R. Azevedo (arquivo pessoal).

A confirmação diagnóstica de esporotricose é obtida pela identificação do fungo em espécimes obtidos das lesões orais ou orofaríngeas através de exame direto, cultura ou exame histopatológico com colorações especiais (AARESTRUP et al., 2001; FREITAS et al., 2012; SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN, 2009).

1.2.2.3.4 *Candidíase*

A candidíase oral ou orofaríngea (CO) está fortemente associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas também pode ocorrer em pacientes em uso prolongado de corticosteroides, com neoplasias malignas e com outros tipos de imunossupressão (SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN, 2009). *Candida albicans* é a principal espécie associada a infecções em muitas regiões do mundo, incluindo Estados Unidos da América e Europa, mas em alguns países da Ásia e da América do Sul, *Candida tropicalis* é o agente etiológico mais comum (VALLABHANENI et al., 2016). Outras espécies como *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* e *Candida dubliniensis* também são patogênicas para humanos. A CO pode apresentar-se nas formas pseudomembranosa, eritematosa,

hiperplásica e queilite angular (ASKINYTE; MATULIONYTE; RIMKEVICIUS, 2015; SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN, 2009).

A forma pseudomembranosa é frequentemente assintomática e cursa com placas brancas e cremosas na geralmente na língua, nas mucosas jugal e labial, no palato mole e em outras localizações da orofaringe (Figura 14) (ASKINYTE; MATULIONYTE; RIMKEVICIUS, 2015; SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN, 2009). As lesões formam placas confluentes que se assemelham a coalhada de leite e podem ser facilmente removidas com auxílio de uma espátula ou gaze, revelando uma base eritematosa erosiva. A CO eritematosa manifesta-se através de lesão atrófica, plana, de coloração avermelhada no dorso da língua ou na mucosa dos palatos duro e mole. Lesões em palato são frequentes em pacientes HIV positivos. As lesões podem ser assintomáticas ou pode haver queixa de sensação de queimação durante a ingestão de alimentos condimentados ou ácidos. A candidíase eritematosa pode surgir como consequência da candidíase pseudomembranosa, quando as pseudomembranas são removidas, ou pode preceder a CO pseudomembranosa em pacientes HIV positivos (ASKINYTE; MATULIONYTE; RIMKEVICIUS, 2015; SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN, 2009). A queilite angular pode ocorrer na presença ou ausência das formas pseudomembranosa e eritematosa e se apresenta como eritema doloroso, fissuras ou erosão das comissuras labiais (ASKINYTE; MATULIONYTE; RIMKEVICIUS, 2015). A candidíase hiperplásica ou leucoplasia por cândida é a forma crônica e menos frequente. As lesões são placas translúcidas ou esbranquiçadas, de tamanho variável, com áreas de consistência endurecida e ásperas à palpação. Diferentemente das lesões da candidíase pseudomembranosa, as lesões de candidíase hiperplásica não são removíveis por espátula ou gaze. Os sítios mais frequentemente afetados são mucosa jugal e comissuras, ocorrendo menos frequentemente na superfície lateral da língua (SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN, 2009).

Figura 13- Candidíase pseudomembranosa em palato mole.



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.2.4 Infecções parasitárias

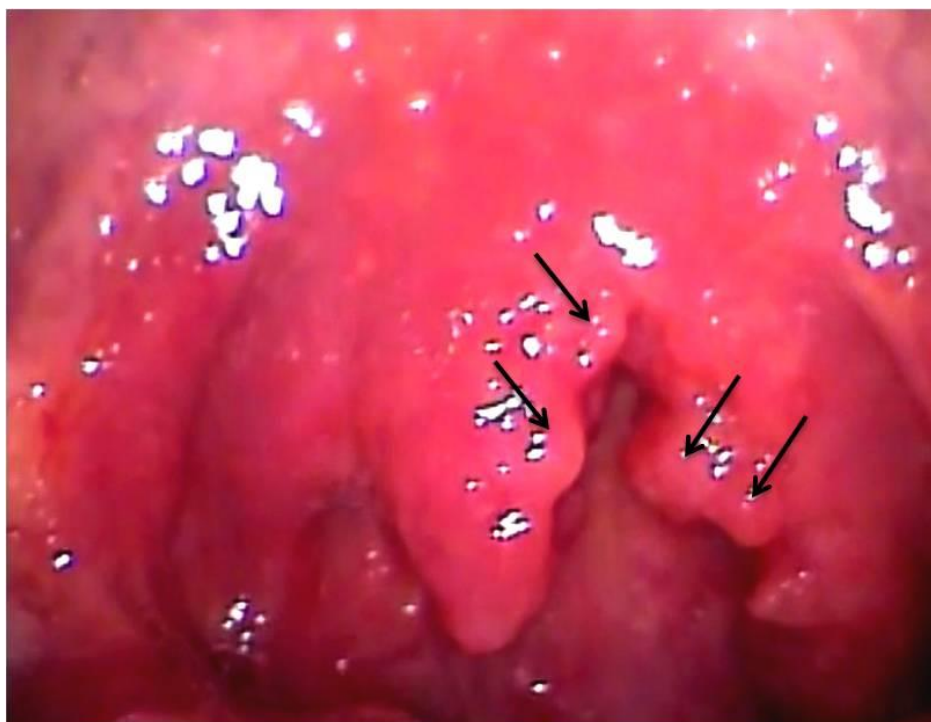
A cavidade oral é habitat de poucos parasitas. Podem ser encontrados saprófitas, como *Entamoeba gingivalis* e *Trichomonas tenax*, que têm o potencial para se transformar em patógenos oportunistas; amebas de vida livre, que ocasionalmente podem tornar-se invasoras, mas são raramente encontradas clinicamente; e o protozoário *Leishmania* spp, que pode causar lesões importantes na mucosa oral ou orofaríngea (BERGQUIST, 2009).

1.2.2.4.1 Leishmaniose tegumentar americana

A Leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecto-parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania*, através da picada do inseto vetor do gênero *Lutzomyia* (COURA, 2013). A espécie mais amplamente distribuída no Brasil é a *Leishmania (Viannia) braziliensis* (COURA, 2013). Foram confirmados 17.993 casos da doença em 2017 no Brasil, sendo 2067 casos na Região Sudeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). As formas clínicas são: cutânea, mucocutânea, mucosa, cutânea disseminada e cutânea difusa. A forma clínica mais prevalente é a cutânea e 3 a 5 % dos pacientes infectados por *L. braziliensis* desenvolvem a forma mucosa, que apresenta um curso evolutivo mais grave. O surgimento da lesão mucosa pode ocorrer semanas ou anos após a cicatrização das lesões cutâneas, provavelmente por disseminação hemática a partir do foco de infecção primário e acomete principalmente as mucosas nasal, oral, orofaríngea e laringea (COURA, 2013; MIGNOGNA et al., 2015; PALMEIRO et al., 2007).

A LTA oral ou orofaríngea afeta principalmente indivíduos do gênero masculino na sexta década de vida (COSTA et al., 2014; MIGNOGNA et al., 2015; PALMEIRO et al., 2012). As MOOF estão geralmente associadas a lesões da mucosa nasal, mas é possível encontrar MOOF isoladas. Áreas edemaciadas, lesões ulceradas com fundo granuloso ou lesões úlcero-vegetativas, geralmente associadas a dor, sangramento e sialorreia podem ser observadas (Figura 14). As localizações mais frequentes são palato duro, palato mole e língua, mas lesões também podem ser encontradas na gengiva, lábios, trígono retromolar e amígdalas palatinas (ALMEIDA et al., 2016; MIGNOGNA et al., 2015; PALMEIRO et al., 2007).

Figura 14- Leishmaniose tegumentar americana. Orofaringe com hiperemia e edema. Lesões granulosas nas mucosas da úvula e amígdala palatina esquerda (setas).



Fonte: Arquivo do Serviço de Otorrinolaringologia INI-Fiocruz.

O diagnóstico da LTA é confirmado pelo isolamento do parasita por cultura, exame direto, exames histopatológicos e PCR de espécimes de lesões orais ou orofaríngeas. Exame clínico, intradermoreação de Montenegro e testes sorológicos podem auxiliar o diagnóstico (COSTA et al., 2014; COURA, 2013; MIGNOGNA et al., 2015).

1.2.2.5 Infecções virais

Vírus podem causar infecções sintomáticas ou assintomáticas na cavidade oral e na orofaringe, cujas manifestações clínicas podem variar entre ulcerações, lesões exofíticas benignas e lesões malignas (FATAHZADEH, 2017). Alguns vírus associados às MOOF são vírus herpes simples-1, vírus herpes simples-2 e papilomavírus humano. A infecção pelo HIV pode ocasionar doenças oportunistas com MOOF, que estão, muitas vezes, entre os sinais precoces da infecção por este vírus (FATAHZADEH, 2017; SLOTS, 2009).

1.2.2.5.1 Infecções por herpes vírus

Há 80 sorotipos de herpes vírus conhecidos e no mínimo oito sabidamente causam infecções em humanos: herpes simples-1 (HSV-1), herpes simples-2 (HSV-2), varicela zoster, Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes vírus 6, herpes vírus 7 e herpes vírus 8 (HV-8). A transmissão ocorre pelo contato direto com saliva e secreções genitais contaminadas. Os herpes vírus causam uma infecção primária quando o indivíduo tem contato inicial com o patógeno e permanecem latentes no núcleo de células específicas durante sua vida (BALASUBRAMANIAM; KUPERSTEIN; STOOPLER, 2014; FATAHZADEH, 2017).

Os vírus HSV-1 e HSV-2 causam as infecções orais ou orofaríngeas mais comumente observadas. A infecção primária geralmente ocorre na infância e pode ser subclínica ou causar lesões ulceradas e gengivite aguda generalizada, associadas ou precedidas por mal estar geral, cefaleia, febre e linfadenopatia local/regional. Após a resolução, o vírus migra para o gânglio do nervo trigêmeo, onde fica latente. Situações de estresse, exposição a frio ou calor intensos, trauma ou episódios de imunossupressão podem causar reativação da infecção, com manifestações localizadas ou disseminadas (Figura 15). Pacientes imunocomprometidos apresentam maior risco de desenvolvimento de lesões graves de herpes simples recorrente. Herpes labial é a forma clínica mais frequente de herpes recorrente. A maioria das infecções por HSV é diagnosticada clinicamente. No entanto, testes laboratoriais podem ser necessários em casos de apresentações clínicas atípicas. A PCR é o método mais sensível para diagnóstico do HSV, mas podem ser utilizados testes imunomorfológicos, citologia de esfregaços e testes

vicológicos em culturas teciduais (BALASUBRAMANIAM; KUPERSTEIN; STOOPLER, 2014; FATAHZADEH, 2017).

Figura 15- Herpes. Vesículas em lábio superior.



Fonte: Neville et al (2009).

O HV-8 pode ser encontrado em 49 a 100% dos pacientes com sarcoma de Kaposi e infecção por este subtipo viral é mais frequente em homens que fazem gênero com homens (RAMÍREZ-AMADOR et al., 2013).

1.2.2.5.2 Infecções por papilomavírus humano

As manifestações clínicas da infecção por papilomavírus humano (HPV) na região da cabeça e pescoço podem variar de lesões benignas, que são as mais frequentes, a lesões malignas (ILEA et al., 2015). A transmissão do HPV pode ser vertical ou horizontal, através de contato sexual, autoinoculação do vírus presente na região genital e do beijo. A infecção é geralmente subclínica e assintomática, mas o HPV pode ficar latente e causar infecções recorrentes. Práticas sexuais múltiplas, com diferentes parceiros e imunossupressão aumentam o risco de contaminação. Há mais de 120 subtipos de HPV e 40 deles infectam o epitélio das mucosas. As MOOF destes vírus incluem papiloma escamoso, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal (Doença de Heck) (FATAHZADEH, 2017; ILEA et al., 2015).

O papiloma escamoso é a lesão benigna mais frequente, causada por HPV-6 e HPV-11, encontrado em aproximadamente 44% das lesões e caracterizado como lesão exofítica, pediculada, com superfície granulosa que pode ocorrer em qualquer porção da cavidade oral ou orofaringe. A verruga vulgar apresenta tropismo pela mucosa labial, língua e mucosa ceratinizada da gengiva e do palato duro. As lesões são, em sua maioria, esbranquiçadas, exofíticas, múltiplas, indolores, não ulceradas e associadas ao HPV-2 e HPV-4. As lesões de condiloma acuminado estão relacionadas ao HPV-6 e HPV-11 e são semelhantes ao papiloma escamoso, mas são em geral maiores, sésseis, agrupadas e apresentam predileção pela mucosa não ceratinizada como palato mole, freios labial e lingual e lábios. A doença de Heck, causada pelo HPV-13 e HPV-32, apresenta pápulas pequenas, múltiplas, de superfície lisa que ocorrem na mucosa labial e jugal. A infecção pelo HPV-16 está associada ao câncer oral e orofaríngeo, principalmente na base de língua, amígdalas palatinas e parede posterior da faringe de indivíduos do gênero masculino, não tabagistas e não etilistas, entre 35 a 55 anos de idade. Pacientes com lesões malignas positivas para HPV apresentam melhor prognóstico que pacientes HPV negativos (Figura 16) (FATAHZADEH, 2017; ILEA et al., 2015).

Figura 16- Infecção pelo papilomavírus humano associado ao vírus da imunodeficiência adquirida. Múltiplos nódulos exofíticos e papilares no lábio, mucosa jugal e gengiva.



Fonte: Neville et al (2009).

As características clínicas das MOOF podem sugerir o diagnóstico, mas exame histopatológico do espécime tecidual deve ser realizado. O diagnóstico definitivo de infecção viral e o subtipo envolvido podem ser obtidos por PCR e técnicas de hibridização *in situ* podem determinar se a infecção é ativa ou inativa.

Testes sorológicos para anticorpos anti-HPV não possuem bom valor diagnóstico uma vez que nem todos os indivíduos desenvolvem estes anticorpos e não ainda não há associação entre o subtipo viral e níveis séricos de anticorpos (FATAHZADEH, 2017; ILEA et al., 2015).

1.2.2.5.3 Manifestações orais ou orofaríngeas em pacientes infectados pelo HIV

As MOOF relacionadas ao HIV ocorrem em 30 a 80% dos pacientes infectados, muitas vezes representam o primeiro sinal clínico em pacientes HIV positivos ainda sem diagnóstico e podem ser utilizadas como marcadores do estado imunológico destes pacientes (ASKINYTE; MATULIONYTE; RIMKEVICIUS, 2015; NOKTA, 2008). Há duas classificações principais para as MOOF associadas ao HIV: podem ser classificadas de acordo com o agente etiológico em bacterianas, virais ou fúngicas, e neoplásicas ou outras condições; ou lesões fortemente associadas com a infecção pelo HIV, menos comumente associadas à infecção pelo HIV e lesões vistas na infecção pelo HIV. A CO é a mais frequente MOOF associada ao HIV, está fortemente associada a uma baixa contagem de linfócitos TCD4 e está classificada como lesão fortemente associada a este vírus. As lesões menos comumente associadas à infecção pelo HIV incluem MOOF de tuberculose e de infecções pelo HSV. Manifestações orais ou orofaríngeas da histoplasmose são classificadas como lesões vistas na infecção pelo HIV (ASKINYTE; MATULIONYTE; RIMKEVICIUS, 2015; BODHADE; GANVIR; HAZAREY, 2011; HODGSON; RACHANIS, 2002).

1.2.3 Doenças autoimunes

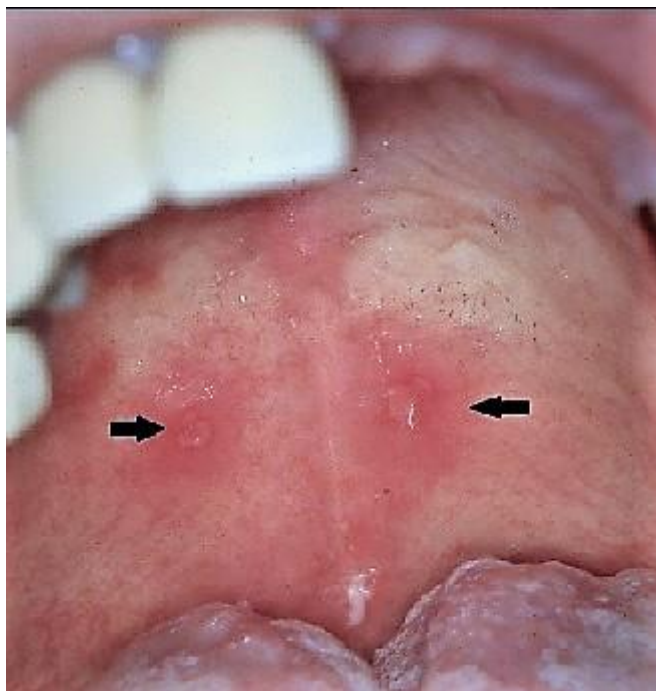
Alterações no funcionamento do sistema imunológico, como produção de autoanticorpos contra integrinas (proteínas de adesão da membrana celular) e deficiências nas moléculas de adesão que mantêm a integridade da mucosa ou da pele, podem causar dissecção das células epiteliais ou intramucosas, causando bolhas ou vesículas (SANKAR; NOUJEIM, 2017). Nestas doenças autoimunes, as lesões da mucosa oral podem se estender à orofaringe e também podem ocorrer simultaneamente na pele. As MOOF podem preceder o acometimento cutâneo nas doenças dermatológicas ou ainda representar os sinais mais significativos ou até mesmo únicos destas doenças (ARDUINO, 2017). Síndrome de Behçet, pênfigo

vulgar, penfigoide das membranas mucosas, líquen plano e estomatite aftosa recorrente são algumas doenças autoimunes que podem apresentar MOOF (ARDUINO, 2017; SANKAR; NOUJEIM, 2017).

1.2.3.1 Síndrome de Behçet

A síndrome de Behçet é uma doença sistêmica caracterizada por lesões recorrentes orais, genitais e oculares. A prevalência mundial desta doença é de 1/10.000 hab. A etiopatogênese está relacionada a uma exacerbação da resposta imune celular em indivíduos geneticamente susceptíveis. Acredita-se que antígenos ambientais, incluindo bactérias (especialmente estreptococos), vírus, pesticidas e metais pesados atuem como fatores precipitadores. O surgimento da síndrome ocorre geralmente em indivíduos entre a terceira e quarta décadas de vida. A predileção por gênero varia de acordo com a área geográfica: na Ásia Ocidental, homens são mais acometidos que mulheres, enquanto que se observa o oposto no Japão e na Coreia. O envolvimento oral ou orofaríngeo é um componente importante da síndrome e representa a primeira manifestação da doença em 25% a 75% dos casos. As lesões são similares às ulcerações aftosas recorrentes (menores, maiores ou herpetiformes). O tamanho é variável e possuem bordas elevadas, circundadas por uma grande área de eritema difuso. As lesões são mais comumente observadas no palato mole e em outros sítios da orofaringe, localizações anatômicas pouco frequentes para a ocorrência rotineira das aftas recorrentes (Figura 17) (NEVILLE et al., 2009d; SANKAR; NOUJEIM, 2017).

Figura 17- Síndrome de Behçet. Lesões ulceradas originadas após rompimento das bolhas em palato duro.



Fonte: Sankar et al (2017).

O diagnóstico da síndrome de Behçet é baseado em critérios clínicos. O critério atual consiste na presença de úlceras orais ou orofaríngeas recorrentes associadas a duas outras das seguintes manifestações: úlceras genitais recorrentes, lesões oculares (uveíte ou vasculite da retina), lesões cutâneas (eritema nodoso, pseudofoliculite ou lesões papulopustulares, ou nódulos acneiformes) e um teste de patergia positivo (teste intradérmico que resulta em surgimento de pápula ou pústula) (NEVILLE et al., 2009d; SANKAR; NOUJEIM, 2017).

1.2.3.2 Pênfigo vulgar

O pênfigo vulgar é uma doença autoimune caracterizada pela formação de bolhas cutâneas e/ou mucosas. Estima-se que a incidência seja de 0,1 a 0,5/100.000 hab. As MOOF geralmente precedem as cutâneas e são a primeira manifestação da doença em aproximadamente 70% dos pacientes. Outras mucosas como conjuntiva e do trato genital também podem ser acometidas. A etiopatogenia pode ser explicada pelo ataque aos desmossomos, que são estruturas de adesão entre as células epiteliais, por autoanticorpos contra as glicoproteínas desmogleína-3 e desmogleína-1. Como resultado, há o surgimento de uma fenda intra-epitelial, causando a formação de bolhas. Não há predileção por gênero e os pacientes

geralmente encontram-se entre a quarta e sexta décadas de vida. Áreas sujeitas a trauma, como palato, mucosa labial, mucosa jugal, e língua são mais frequentemente afetadas. As MOOF caracterizam-se primariamente como pequenas bolhas assintomáticas que se rompem facilmente, originando úlceras dolorosas (Figura 18) (ARDUINO, 2017; NEVILLE et al., 2009d; SANKAR; NOUJEIM, 2017).

Figura 18- Pênfigo vulgar. Lesões erosivas difusas em mucosa jugal.



Fonte: Arduino (2017).

Os pacientes geralmente apresentam sinal de Nikolsky positivo, que consiste na indução de uma bolha em tecido cutâneo de aparência normal através da aplicação de pressão lateral firme. O exame histopatológico do tecido perilesional revela uma separação intra-epitelial característica e presença de acantólise, que origina células soltas de forma arredondada, denominadas células de Tzanck. A presença destas células no exame de citologia esfoliativa pode auxiliar o diagnóstico. Na realização da biópsia, é importante que sejam obtidos espécimes do tecido perilesional para aumentar a probabilidade de diagnóstico. Caso a mucosa ulcerada seja enviada para análise, os resultados são muitas vezes inconclusivos, devido à falta da interface intacta entre o epitélio e o tecido conjuntivo ou pela presença de um grande infiltrado inflamatório inespecífico. Técnicas de imunofluorescência direta e indireta são geralmente positivas e podem ser utilizados para diagnóstico. A dosagem de anticorpos IgG e IgA contra desmogleína-3 encontrados no soro e saliva pode ser uma alternativa diagnóstica para a biópsia (ARDUINO, 2017; NEVILLE et al., 2009d; SANKAR; NOUJEIM, 2017).

1.2.3.3 Penfigoide das membranas mucosas

O termo penfigoide é utilizado pela semelhança clínica com o pênfigo, apesar de haver diferenças histopatológicas e de prognóstico significativas entre as duas doenças. O penfigoide das membranas mucosas é causado pela formação de autoanticorpos contra componentes da membrana basal das células epiteliais como integrina, laminina 332 e colágeno tipo XVII, originando o surgimento de fendas subepiteliais. Há predileção pelo gênero feminino, nas sexta e sétima décadas de vida. Manifestações orais ou orofaríngeas podem ser encontradas em cerca de 85% dos pacientes, mas as mucosas conjuntival, nasofaríngea, laríngea, genital e pele também podem ser afetadas. As MOOF iniciam-se como vesículas ou bolhas que podem ser identificadas clinicamente, provavelmente por sua formação subepitelial que origina um teto mais resistente que o das bolhas intra-epiteliais do pênfigo, que são raramente observadas clinicamente devido ao rápido rompimento. Ulcerações dolorosas surgem com o rompimento das bolhas ou vesículas, geralmente distribuídas por toda a mucosa oral ou orofaríngea, mas que podem estar restritas a determinadas localizações, especialmente gengiva (Figura 19). O envolvimento gengival produz um padrão chamado gengivite descamativa, que também pode ser observado no líquen plano erosivo ou pênfigo vulgar. A análise histopatológica mostra uma separação entre o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente na região da membrana basal. A imunofluorescência direta é positiva em cerca de 90% dos pacientes, enquanto a imunofluorescência indireta é positiva em somente 5% a 25% dos casos, indicando uma ausência relativamente consistente de autoanticorpos circulantes (ARDUINO, 2017; NEVILLE et al., 2009d; SANKAR; NOUJEIM, 2017).

Figura 19- Penfigoide das membranas mucosas. Ulcerações irregulares após ruptura das bolhas.



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.3.4 Líquen plano

O líquen plano é uma doença inflamatória crônica que afeta entre 1,5%, e 2% da população. A etiopatogênese não está claramente definida, mas parece ser um processo imunológico ativado por antígenos autólogos ou extrínsecos que provocam alterações nos queratinócitos basais, tornando-os susceptíveis à resposta imune celular. Os antígenos desencadeadores ainda não são conhecidos, mas uma possível associação entre líquen plano e infecções virais (HSV, Epstein-Barr, HPV, citomegalovírus, vírus da hepatite C), estresse, trauma e medicações (inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antiinflamatórios não esteroides) tem sido sugerida. Há quatro apresentações clínicas da doença: reticular, erosivo, em forma de placa e bolhoso (ARDUINO, 2017; NEVILLE et al., 2009d; SANKAR; NOUJEIM, 2017).

Mulheres são mais afetadas que homens, em uma proporção aproximada de 2:1. Indivíduos na quinta e sexta décadas de vida são mais frequentemente acometidos. Lesões cutâneas e na mucosa do trato genital podem ser encontradas simultaneamente às MOOF. O líquen plano reticular, assim chamado pelo padrão característico de linhas brancas entrelaçadas (também conhecido como estrias de Wickham), é o mais frequente (Figura 20). As lesões são geralmente assintomáticas tipicamente encontradas na mucosa jugal, bilateralmente, seguida pela língua, mucosa labial e gengiva. O líquen plano erosivo apresenta lesões dolorosas, eritematosas, atróficas, com graus variáveis de ulceração central. A periferia das

regiões atróficas é geralmente circundada por finas estrias brancas (ARDUINO, 2017; NEVILLE et al., 2009d; SANKAR; NOUJEIM, 2017).

Figura 20- Líquen plano reticular. Estrias de Wickham em mucosa jugal.



Fonte: Arduino (2017).

O diagnóstico do líquen plano reticular pode ser baseado nos achados clínicos, uma vez que as estrias de Wickham são praticamente patognomônicas. Por outro lado, o diagnóstico clínico do líquen plano erosivo pode ser mais difícil. Se estrias brancas irradiadas e áreas eritematosas da mucosa atrófica estiverem presentes na periferia das ulcerações bem-demarcadas, o diagnóstico pode ser estabelecido sem o suporte dos achados histopatológicos. No entanto, a biópsia é muitas vezes necessária para afastar outras doenças erosivas ou ulcerativas, como o lúpus eritematoso ou a estomatite ulcerativa crônica. A imunofluorescência direta pode auxiliar o diagnóstico, mas a indireta é geralmente negativa (NEVILLE et al., 2009d).

1.2.3.5 Estomatite aftosa recorrente

A estomatite aftosa recorrente é uma das doenças mais comuns da mucosa oral ou orofaríngea, com prevalência de 3 a 20% (NEVILLE et al., 2009e; QUEIROZ et al., 2018). A destruição da mucosa parece ocorrer devido a uma resposta local mediada por células T, mastócitos e macrófagos. Vários fatores têm sido relacionados à etiopatogenia: alergias, predisposição genética, influências hormonais, agentes infecciosos, deficiências nutricionais, alimentos, medicamentos,

estresse, trauma. A barreira mucosa parece ser importante na prevenção das lesões e pode explicar a presença quase exclusiva de estomatite aftosa na mucosa não ceratinizada. Os primeiros episódios de ulcerações aftosas geralmente surgem na infância e os episódios de recorrência ocorrem principalmente em adultos jovens, sem predileção por gênero (QUEIROZ et al., 2018; RODRÍGUEZ-ARCHILLA; RAISSOUNI, 2018). Há três variantes clínicas: ulcerações aftosas menores, ulcerações aftosas maiores e ulcerações aftosas herpetiformes (NEVILLE et al., 2009e; QUEIROZ et al., 2018).

As ulcerações aftosas menores ou aftas de Mikulics são encontradas em 70 a 80% dos pacientes. As úlceras são encontradas quase exclusivamente na mucosa não ceratinizada (principalmente mucosa jugal e labial, seguidas pela superfície ventral da língua, fundo de vestibulo, assoalho de boca e palato mole). As lesões podem ser circulares, ovaladas ou alongadas, com diâmetro médio de 3 a 10 mm e possuem uma membrana branco-amarelada removível circundada por um halo eritematoso. O número de úlceras varia de 1 a 5 por episódio e curam sem deixar cicatriz no período de 1 a 2 semanas (Figura 21) (NEVILLE et al., 2009e; QUEIROZ et al., 2018).

As ulcerações aftosas maiores ou doença de Sutton ocorrem em aproximadamente 7 a 20% dos pacientes (QUEIROZ et al., 2018). As lesões são geralmente maiores (1 a 3 cm de diâmetro), mais profundas, maior número por episódio (1 a 10) e apresentam maior curso evolutivo (2 a 6 semanas) que as ulcerações aftosas menores. A cicatrização das úlceras pode originar cicatrizes. Qualquer área da mucosa oral ou orofaríngea oral pode ser afetada, mas a mucosa labial, o palato mole e os pilares amigdalianos são as mais frequentemente envolvidas (NEVILLE et al., 2009e; QUEIROZ et al., 2018).

Figura 21 - Ulceração aftosa maior em mucosa labial inferior.



Fonte: Queiroz et al (2018).

As ulcerações aftosas herpetiformes são menos frequentes (5 a 7% dos casos) e são caracterizadas por pequenas lesões (1 a 3 mm de diâmetro) que ocorrem em maior número (5 a 100 úlceras por episódio) e cicatrizam-se em 7 a 10 dias. O grande número e as pequenas dimensões das lesões assemelham-se à infecção causada pelo vírus herpes simples, por isso a designação ulceração aftosa herpetiforme. A mucosa não-ceratinizada é a mais frequentemente afetada, mas qualquer superfície da mucosa oral pode ser envolvida (NEVILLE et al., 2009e; QUEIROZ et al., 2018).

O diagnóstico é baseado nas características clínicas, localização e curso evolutivo das ulcerações e em episódios de recorrência (QUEIROZ et al., 2018). A história médica do paciente deve ser revisada para que os sinais e sintomas de distúrbios sistêmicos ou possíveis fatores predisponentes possam ser identificados (NEVILLE et al., 2009e; QUEIROZ et al., 2018).

1.2.4 Neoplasias

1.2.4.1 Neoplasias benignas

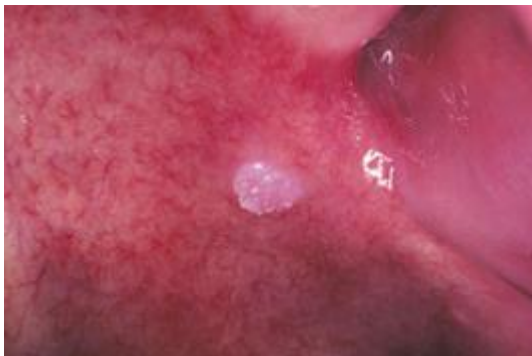
Os processos proliferativos que ocorrem na cavidade oral ou na orofaringe constituem um tema controverso em função de sua natureza reacional ou neoplásica. A frequência de neoplasias benignas pode variar de 5 a 36% nestes sítios anatômicos. Papiloma escamoso e adenoma pleomórfico estão entre as MOOF frequentemente observadas (ROCHA, 2006).

1.2.4.1.1 Papiloma escamoso

O papiloma escamoso é uma proliferação benigna do epitélio escamoso estratificado. O HPV-6 e HPV-11 estão relacionados com a etiologia da doença (FATAHZADEH, 2017; ILEA et al., 2015). O papiloma escamoso acomete um em cada 250 adultos e constitui aproximadamente 3% de todas as lesões orais submetidas à biópsia (NEVILLE et al., 2009f).

Homens e mulheres são igualmente afetados e o diagnóstico geralmente ocorre entre a quarta e sexta décadas de vida. As lesões podem ser encontradas em qualquer área da cavidade oral e da orofaringe, mas são mais frequentemente observadas na língua, nos lábios e no palato mole. O papiloma escamoso apresenta-se clinicamente como nódulo macio, indolor, exofítico, geralmente pediculado, único, e diâmetro médio de 0,5 cm. A superfície pode ter aparência granulosa com coloração branca, avermelhada ou apresentar a coloração normal da mucosa, dependendo do grau de ceratinização (Figura 22). O diagnóstico é obtido pelo exame histopatológico da lesão (FATAHZADEH, 2017; ILEA et al., 2015; NEVILLE et al., 2009f).

Figura 22 - Papiloma escamoso. Lesão exofítica de superfície branca com múltiplas projeções curtas no palato mole.



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.4.1.2 Adenoma pleomórfico

O adenoma pleomórfico é a neoplasia benigna de glândula salivar mais frequente e representa 53% a 77% dos tumores de glândula parótida, 44% a 68% dos tumores da glândula submandibular e 33% a 43% dos tumores de glândula salivar menor, que ocorrem principalmente no palato duro (HASSAWI; ALI; SUBHE, 2010; NEVILLE et al., 2009g). Há uma discreta predileção pelo gênero feminino e ocorre mais frequentemente em indivíduos entre a quarta e sétima décadas de vida. As características clínicas são aumento de volume firme, indolor e de crescimento lento (Figura 23). O diagnóstico é obtido pelo exame histopatológico (NEVILLE et al., 2009g).

Figura 23- Adenoma pleomórfico. Massa de consistência firme no palato duro, lateral à linha média.



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.4.2 Neoplasias malignas

De acordo com a OMS, o câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento. A estimativa para o Brasil é de 11.200 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 3 500 em mulheres para cada ano no biênio 2018-2019. O câncer da cavidade oral em homens é o quinto mais frequente na Região Sudeste (INCA, 2017). O tipo mais comum é o carcinoma de células escamosas (CCE) e suas variações que representam mais de 90% dos casos de neoplasias malignas da cavidade oral e da orofaringe (ALLON et al., 2013; BARNES et al., 2005; INCA, 2017). O aspecto das lesões é variado. A apresentação clínica mais observada é úlcera, com base irregular, bordas elevadas e endurecidas (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; DE FARIA et al., 2003; SAHAF et al., 2017), mas lesões exofíticas ou nodulares com superfícies rugosas, bordas mal definidas e duras à palpação também são observadas e podem ser mais frequentes do que esperado (Figura 24) (ALLON et al., 2013; HUBER; TANTIWONGKOSI, 2014; SAHAF et al., 2017). Nos estágios iniciais, podem ser encontradas lesões eritroplásicas ou leucoplásicas, com superfícies rugosas e áreas endurecidas à palpação (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; HUBER; TANTIWONGKOSI, 2014). As características epidemiológicas do CCE oral apontam para predominância de indivíduos do gênero masculino, na quinta ou sexta décadas de vida (ZINI; CZERNINSKI; SGAN-COHEN, 2009). O CCE pode ocorrer em qualquer sítio anatômico oral, mas os sítios mais acometidos são língua e mucosa jugal (ALLON et al., 2013; SAHAF et al., 2017). Assim como observado na cavidade oral, o CCE é a neoplasia maligna mais frequente da orofaringe. Indivíduos do gênero masculino, na 6ª década de vida são os mais frequentemente acometidos e as lesões são mais frequentes nas amígdalas palatinas. As lesões podem ser ulceradas, exofíticas ou infiltrativas (DEDIVITIS et al., 2004). Tabagismo, etilismo e infecção pelo HPV estão associados ao CCE oral e orofaríngeo (MORO et al., 2018).

Figura 24- Carcinoma de células escamosas. Lesão ulcerada em borda de língua.



Fonte: Arquivo do Serviço de Otorrinolaringologia INI-Fiocruz.

Outros tipos de neoplasias malignas também podem apresentar MOOF como linfomas (não Hodgkin, Hodgkin, Burkitt e de células NK), leucemias e sarcomas. O linfoma não Hodgkin representa menos de 5% das neoplasias malignas da cavidade oral e da orofaringe. A maioria dos pacientes apresenta lesões no anel de linfático de Waldeyer (composto pelas amígdalas palatinas, faríngeas e lingual), principalmente amígdalas palatinas (FERREIRA et al., 2013; NEVILLE et al., 2009a). As lesões são geralmente volumosas, difusas, de consistência esponjosa e coloração avermelhada ou púrpura, ulceradas ou não e podem ser assintomáticas (Figura 25) (NEVILLE et al., 2009a).

Figura 25- Linfoma não Hodgkin em palato duro.



Fonte: Ferreira et al (2003).

O acometimento da mucosa oral ou orofaríngea nos linfomas Hodgkin é raro. No linfoma de Burkitt, são observadas lesões na maxila e na mandíbula em cerca de 50 a 70% dos casos, sendo a maxila mais frequentemente envolvida (2:1), ocorrendo geralmente em crianças da África central. Imagens radiográficas mostram áreas radiolúcidas de margens irregulares, compatíveis com destruição óssea. O linfoma de células NK/T extranodal tipo nasal (também conhecido como granuloma letal da linha média) é raro e origina, caracteristicamente, um aumento de volume nos palatos duro e mole que precede a formação de uma ulceração profunda, necrótica, geralmente localizada na linha média. O aumento desta ulceração causa destruição dos tecidos palatinos e origina tipicamente uma fístula oronasal. O diagnóstico dos linfomas é obtido por exame histopatológico e técnicas imunohistoquímicas (NEVILLE et al., 2009a).

Manifestações orais ou orofaríngeas podem estar presentes em até 89% dos pacientes com leucemia em estágios iniciais e podem se apresentar como petéquias hemorrágicas no palato duro e palato mole, sangramento gengival espontâneo, úlceras e processos proliferativos (Figura 26). As úlceras neutropênicas são tipicamente profundas com base necrótica cinza-esbranquiçada e geralmente localizadas na gengiva. Células leucêmicas podem infiltrar a mucosa originando crescimentos tumorais (conhecidos como sarcomas granulocíticos), indolores, esponjosos, ulcerados ou não. O diagnóstico é geralmente estabelecido pela confirmação da presença de células leucêmicas pouco diferenciadas no sangue periférico e na medula óssea. A biópsia de medula óssea é geralmente realizada em conjunto com estudos do sangue periférico, visto que alguns pacientes podem apresentar uma fase aleucêmica, na qual células atípicas estão ausentes da circulação. Caracterização citogenética e molecular das células lesionais também pode ser realizada (ANDRADE; SANTOS; FREITAS, 2008; NEVILLE et al., 2009a).

Figura 26 – Leucemia. Aumento de volume gengival difuso.



Fonte: Neville et al (2009).

Manifestações orais ou orofaríngeas de sarcomas são menos frequentes que as de origem hematológica (ALLON et al., 2013). O sarcoma de Kaposi (SK) da cavidade oral ou orofaringe está geralmente associado ao vírus HIV ou outro tipo de imunossupressão. Pacientes com SK relacionado à AIDS apresentam MOOF em 59% dos casos e estas manifestações são o primeiro sinal da doença em aproximadamente 20% destes pacientes. As lesões podem variar entre máculas, observadas no estágio inicial da doença, a placas e nódulos, presentes em estágios mais avançados, de coloração vermelho escura, azulada ou violácea que localizam-se principalmente no palato duro e orofaringe (Figura 27) (AGAIMY et al., 2018; RAMÍREZ-AMADOR et al., 2013). O exame histopatológico do espécime tecidual é indispensável para o diagnóstico (HUBER; TANTIWONGKOSI, 2014; SAHAF et al., 2017).

Figura 27- Sarcoma de Kaposi em palato duro em paciente HIV positivo.



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.5 Doenças epiteliais e de tecidos moles não classificadas em outras categorias

1.2.5.1 Eritema migratório

O eritema migratório, também conhecido como glossite migratória benigna ou língua geográfica, é uma condição benigna comum observada em 1% a 3% da população. Sua etiopatogênese ainda é desconhecida, mas hereditariedade e fatores ambientais podem estar relacionados à sua ocorrência. As mulheres são afetadas com maior frequência do que os homens (2:1). As características clínicas são múltiplas áreas eritematosas, relacionadas à atrofia das papilas filiformes, tipicamente circundadas por bordas sinuosas, branco-amareladas, levemente elevadas que acometem principalmente os dois terços anteriores da superfície dorsal da língua (Figura 28). O eritema migratório raramente ocorre em outras localizações da mucosa oral ou orofaríngea. Quando ocorre, acomete as mucosas jugal, labial e o palato mole, com a língua sendo quase sempre afetada simultaneamente. As manifestações surgem rapidamente em uma área mucosa e regridem dentro de poucos dias ou semanas e, então, surgem em outras áreas diferentes. Como é assintomática na maioria dos casos, a glossite migratória benigna é geralmente diagnosticada no exame clínico de rotina, embora sensação de ardência ou sensibilidade a alimentos quentes ou picantes possa ocorrer (MADANI; KUPERSTEIN, 2014; NEVILLE et al., 2009e).

Figura 28- Eritema migratório. Áreas eritematosas bem demarcadas de atrofia papilar.



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.5.2 Granuloma piogênico

O granuloma piogênico é caracterizado como uma reação tecidual localizada em resposta a fatores traumáticos e, apesar do termo piogênico, não é observada presença de secreção purulenta na lesão (AVELAR et al., 2008). Clinicamente, apresenta-se como lesão vegetante de superfície lisa ou lobulada, geralmente pediculada, indolor e cujo diâmetro pode variar entre poucos milímetros a vários centímetros. A coloração varia de acordo com o tempo de evolução da lesão: granulomas jovens têm coloração arroxeada, pois apresentam maior vascularização, enquanto lesões mais antigas tendem a se tornar mais colagenizadas e apresentar coloração rósea (Figura 29) (AVELAR et al., 2008; NEVILLE et al., 2009h). As lesões são mais frequentes na segunda e terceira décadas de vida e há predileção pelo gênero feminino, provavelmente devido aos efeitos vasculares dos hormônios femininos nas gestantes, quando as lesões são denominadas granuloma gravídico. O crescimento gradual destes granulomas durante a gestação pode estar relacionado ao aumento dos níveis de estrogênio e progesterona. A gengiva é o sítio mais frequentemente afetado, seguida pela língua, lábio inferior, palato duro, lábio superior e mucosa jugal (AVELAR et al., 2008). Exame histopatológico deve ser realizado para afastar o diagnóstico de lesões mais graves (NEVILLE et al., 2009h).

Figura 29- Granuloma piogênico entre incisivos central e lateral direitos.



Fonte: Reyes et al (2008).

1.2.5.3 Mucocele

A mucocele é um aumento de volume caracterizado pelo acúmulo de mucina na mucosa oral, originado pela ruptura de um ducto de glândula salivar. Esta ruptura é frequentemente causada por trauma local, como mordidas. Indivíduos de qualquer faixa etária podem apresentar esta manifestação oral, mas são mais frequentes antes da quarta década de vida e igualmente observadas em homens e mulheres. O lábio inferior é o sítio mais frequentemente afetado (81% dos casos). As mucoceles apresentam-se como aumentos de volume mucosos em forma de cúpula, de 1 a 2 cm de diâmetro, de consistência amolecida ou flutuante, de coloração azulada ou normocrômica e, geralmente, rompem-se espontaneamente em 4 a 6 semanas (Figura 30). Se persistir por um período mais longo, a realização de biópsia deve ser considerada (DIEBOLD; OVERBECK, 2019; NEVILLE et al., 2009g).

Figura 30- Mucocele. Nódulo azulado em lábio inferior.



Fonte: Neville et al (2009).

As rânulas são mucoceles que ocorrem no assoalho bucal e tem origem pela obstrução de um ducto glandular, mais frequentemente da glândula sublingual, com consequente formação de uma coleção mucosa. São mais observadas na segunda e terceira décadas de vida, com discreta predileção pelo gênero feminino. Clinicamente, apresentam-se como um aumento de volume, flutuante, de formato abaulado, de coloração azulada ou semelhante à da mucosa, que preenche o

assoalho bucal e eleva a língua, frequentemente localizado lateralmente à linha média (Figura 31) (ABDUL-AZIZ; ADIL, 2015; NEVILLE et al., 2009g).

Figura 31- Rânula. Aumento de volume azulado no lado esquerdo do assoalho bucal.



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.5.4 Leucoplasia

A leucoplasia oral (leuco = branco; plakia= mancha) é definida pela OMS como “uma placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença.” O termo é estritamente clínico e não implica uma alteração tecidual histopatológica específica, mas é tipicamente considerada uma lesão pré-maligna. Possíveis fatores associados à etiopatogenia incluem tabagismo, etilismo, radiação ultravioleta e infecção pelos HPV16 e HPV18 (DIEBOLD; OVERBECK, 2019; NEVILLE et al., 2009f).

Homens e mulheres acima de 40 anos de idade são mais frequentemente afetados e a prevalência aumenta com a idade para os homens. Aproximadamente 70% das leucoplasias orais são encontradas no vermelhão do lábio, mucosa jugal e gengiva. A aparência clínica da lesão pode variar de placas finas, levemente elevadas, cinzentas ou branco-acinzentadas, translúcidas, fissuradas ou enrugadas, ou espessas, não homogêneas, com características eritematosas associadas (Figura 32). Como leucoplasia é um termo clínico, o exame histopatológico fornece o diagnóstico definitivo da lesão (DIEBOLD; OVERBECK, 2019; NEVILLE et al., 2009f).

Figura 32- Leucoplasia. Lesão extensa em região ventral e borda lateral de língua



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.5.5 Fibroma

O fibroma, também denominado fibroma de irritação, fibroma traumático, hiperplasia fibrosa focal ou nódulo fibroso, é um processo proliferativo comum na cavidade oral ou orofaringe que surge por uma resposta inflamatória ou hiperplásica reacional de irritação ou trauma local, como os causados por pequenas mordidas nas mucosas ou próteses mal adaptadas. A proporção homem/mulher é de 1:2 e são mais observados em indivíduos entre a quarta e sexta décadas de vida. As localizações mais comuns são mucosa jugal, lábios e língua. A lesão apresenta-se como nódulo de superfície lisa, de coloração esbranquiçada (devido à hiperkeratose) ou semelhante à da mucosa adjacente, geralmente não ulcerada e indolor (Figura 33). Os fibromas podem ser sésseis ou pediculados e o diâmetro médio das lesões é 1,5 cm. O diagnóstico definitivo é obtido através do exame histopatológico (CUMMINGS, 2005b; NEVILLE et al., 2009h).

Figura 33- Fibroma. Nódulo de coloração rosa na região posterior da mucosa jugal.



Fonte: Neville et al (2009).

1.2.5.6 Ulcerações traumáticas

As ulcerações traumáticas podem ser resultado de traumas mecânicos, (como os causados por prótese mal adaptadas, superfícies dentárias ou de restaurações cortantes, mordidas acidentais, escovação dentária traumática); injúrias térmicas ou químicas. Em alguns casos, o fator traumático pode ser de difícil diagnóstico. Os sítios mais frequentemente afetados são língua, lábios e mucosa jugal. As úlceras são recobertas por membrana fibrinopurulenta, circundadas por halo eritematoso ou por uma margem endurecida e esbranquiçada (Figura 34). A anamnese e o exame clínico frequentemente fornecem o diagnóstico (GOIATO et al., 2005; NEVILLE et al., 2009f).

Figura 34- Ulceração traumática. Ulceração da superfície mucosa ventral da língua com halo hiperqueratótico.



Fonte: Neville et al (2009).

2 JUSTIFICATIVA

Manifestações orais ou orofaríngeas podem ser os sinais primários, mais significativos ou até mesmo únicos de doenças de etiologias diversas (autoimune, infecciosa ou neoplásica) e o reconhecimento de variações da normalidade ou alterações patogênicas orais pode auxiliar na prevenção, no diagnóstico e no tratamento de doenças (ARDUINO, 2017; EDENS; KHALED; Napeñas, 2017; STOOPLER; SOLLECITO, 2014). A continuidade anatômica e funcional entre a cavidade oral e a orofaringe justifica o estudo em conjunto das manifestações destes sítios anatômicos (CUMMINGS, 2005a). A avaliação semiológica completa e sistemática da cavidade oral e da orofaringe é fundamental para o diagnóstico e seguimento de doenças primárias das VADS ou de outras origens.

Os levantamentos epidemiológicos possibilitam descrever as condições de saúde, o perfil dos pacientes e revelam a prevalência das doenças em uma determinada população (MARCONDES et al., 2013). O estudo das características epidemiológicas das manifestações orais ou orofaríngeas de doenças locais, de outros sítios anatômicos ou de doenças sistêmicas pode fornecer subsídios para pesquisas e permitir comparações de prevalências em diferentes períodos de tempo e áreas geográficas, possibilitando melhor atuação prática dos profissionais de saúde.

O Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz) possui profissionais habilitados no reconhecimento e registro de manifestações nas VADS desde a década de 1980. Neste contexto, foram gerados arquivos com dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, incluindo imagens endoscópicas das lesões. Desta forma, aproveitar o acesso às informações e imagens do arquivo do Serviço de Otorrinolaringologia do INI-Fiocruz é uma oportunidade ímpar para o estudo das doenças da cavidade oral e da orofaringe.

3 OBJETIVO GERAL

Realizar estudo clínico-epidemiológico das manifestações orais ou orofaríngeas de pacientes atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas- Fiocruz.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Identificar as manifestações orais ou orofaríngeas apresentadas pelos pacientes.
- 2- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas.
- 3- Descrever características clínicas como localização das manifestações orais ou orofaríngeas, tempo de evolução da doença, primeiro sintoma apresentado pelos pacientes e presença de infecção por HIV.
- 4- Comparar as características clínicas e epidemiológicas das manifestações orais ou orofaríngeas das doenças infecciosas granulomatosas e não granulomatosas.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo seccional retrospectivo.

5.2 CASUÍSTICA

5.2.1 Critérios de inclusão

- 1- Pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia do INI-Fiocruz no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2017.

5.2.2 Critérios de exclusão

- 1- Pacientes cujas manifestações orais ou orofaríngeas não obtiveram confirmação diagnóstica.

5.2.3 Período do estudo

O estudo foi realizado de 2017 a 2018.

5.3 MATERIAIS, PROCEDIMENTO E TÉCNICAS

Os pacientes que ingressam Serviço de Otorrinolaringologia do INI-FIOCRUZ são submetidos rotineiramente a anamnese, testes cutâneos (PPD e IDR), sorologias (para fungos, LTA, sífilis e HIV) e exames endoscópicos das VADS (que incluem cavidade oral e orofaringe), com coleta de imagens, para investigação diagnóstica. Exames diretos, cultura e exames histopatológicos são realizados quando necessários para confirmação diagnóstica.

Os dados clínicos e epidemiológicos foram coletados a partir dos prontuários dos pacientes com MOOF atendidos entre 2005 e 2017 e armazenados em banco de dados para análise estatística. O presente estudo foi aprovado pelo CEP/INI/FIOCRUZ sob CAAE 759873179.0000.5262).

Os critérios utilizados para confirmação diagnóstica foram presença da MOOF associada à história médica do paciente, características clínicas da manifestação, resultados positivos de exames laboratoriais sorológicos, exames diretos ou exames histopatológicos de espécimes obtidos na cavidade oral, orofaringe ou outros sítios anatômicos com manifestações concomitantes ou ainda suspeita clínica/radiológica associada à remissão das MOOF após tratamento específico (Quadro 1).

Quadro 1- Variável desfecho e métodos diagnósticos

DOENÇA	Diagnóstico
Leucoedema	Clínico
Cisto linfoepitelial	Clínico
Gengivite nerosante aguda	Clínico
Abscesso periamigdaliano	Clínico
Herpes	Clínico associado ou não à sorologia
Sífilis	Clínico associado à positividade de testes sorológicos treponêmicos (VDRL) e não treponêmicos (FTA-ABS TPHA)
Amigdalite de repetição	Clínico (5 episódios por ano em 2 anos consecutivos ou 3 episódios por ano em 3 anos consecutivos)
Amigdalite e Faringite agudas	Clínico
Candidíase	Clínico associado ou não à cultura
Hanseníase	Clínico associado a histopatológico
Histoplasmose	Clínico associado a exame histopatológico
Esporotricose	Clínico e exame direto, cultura ou exame histopatológico
Tuberculose	Clínico e exame direto ou cultura (espécime tecidual ou escarro), exame histopatológico, radiografia de tórax, resolução com tratamento
LTA	Clínico associado a sorologia, exame direto, cultura, PCR ou exame histopatológico
Paracoccidiodomicose	Clínico associado a sorologia, exame direto, cultura ou exame histopatológico
Doença de Behcet	Clínico: úlceras orais recorrentes associadas a duas outras das seguintes manifestações: úlceras genitais recorrentes, lesões oculares ou lesões cutâneas
Penfigoide das membranas mucosas	Clínico e associado a exame histopatológico
Pênfigo vulgar	Clínico e associado a exame histopatológico
Líquen plano	Clínico associado ou não a exame histopatológico
Neoplasias benignas	Clínico associado a exame histopatológico
Neoplasias malignas	Clínico associado a exame histopatológico com ou sem imunohistoquímica. Exceção: leucemia- diagnóstico por estudo do sangue periférico
Mucocele e Rânula	Clínico associado ou não a exame histopatológico
Hipertrofia de tonsilas linguais e palatinas	Clínico
Granuloma piogênico	Clínico associado a exame histopatológico
Glossite migratória benigna	Clínico
Leucoplasia	Clínico
Fibroma	Clínico associado a exame histopatológico
Hipertrofia de amígdalas palatinas	Clínico
Lesão ulcerada inespecífica	Clínico /resolução espontânea das lesões ou sem tratamento específico

As MOOF apresentadas pelos pacientes foram classificadas em anomalias de desenvolvimento, doenças infecciosas (não granulomatosas e granulomatosas), doenças autoimunes, doenças neoplásicas (benignas e malignas) e doenças epiteliais e de tecidos moles não classificadas em outras categorias (doenças epiteliais e de tecidos moles NCOC). A inclusão de manifestações nesta última categoria foi baseada nos critérios de classificação utilizados por Neville et al (2009) (NEVILLE, 2009). Sífilis foi classificada como doença infecciosa não granulomatosa, por apresentar padrão histopatológico inespecífico nos estágios primário e secundário. Classificamos como lesões ulceradas inespecíficas as úlceras que apresentaram resolução espontânea ou sem tratamento específico (ex. úlceras traumáticas e estomatite aftosa recorrente). As prevalências de cárie dentária e doença periodontal não foram avaliadas, uma vez que não houve atendimento odontológico de rotina em todo período estudado.

As variáveis clínico epidemiológicas estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2- Variáveis clínico-epidemiológicas

Conceito	Definição	Categorias
Idade	Em anos	Em anos
Gênero	Biológico	Masculino Feminino
Cor da pele	Autorreferida	Leucoderma Feoderma Melanoderma
Estado civil	Autorreferido	Solteiro Casado Divorciado Viúvo
Nível de escolaridade	Autorreferida.	Não alfabetizado até 5º ano do ensino fundamental 6º ao 9ºano do ensino fundamental Ensino médio, superior ou pós-graduação
Procedência	Autorreferida	Município ou região metropolitana do Rio de Janeiro Estado do Rio de Janeiro Outras unidades da Federação
Tabagismo	Hábito de fumar, independente do número de cigarros	Tabagista Não tabagista
Etilismo	Dado obtido de acordo com registro no prontuário, sem informações sobre a quantidade e frequência de ingestão.	Etilista Não etilista
Primeiro sintoma apresentado pelos pacientes	Primeiro sintoma mucoso referido pelo paciente	Dor local Odinofagia Sangramento Disfagia Ausência de dor
Tempo de evolução da doença	Tempo decorrido entre o primeiro sinal ou sintoma mucoso e a primeira consulta médica	Em meses
Infecção por HIV	Confirmação sorológica	HIV positivo

Em relação à localização das MOOF foram realizadas duas classificações: localização geral das MOOF e localização de acordo com os subsítios anatômicos da cavidade oral e orofaríngea. A definição dos subsítios seguiu a divisão anatômica da cavidade oral e da orofaringe proposta pela Classificação TNM (INCA, 2012), com as seguintes modificações: loja amigdalina e amígdala foram consideradas como “localização amígdala”; úvula foi considerada como “localização palato mole”;

as localizações lábio superior e lábio inferior foram consideradas como “localização apenas oral” (IARC, 2019) e as localizações comissura labial e extensão cutânea (extensão das manifestações para a pele adjacente aos lábios superior e inferior) foram incluídas (Quadro 3).

Quadro 3 Localização das manifestações orais ou orofaríngeas.

Conceito	Definição	Categorias
Localização geral	Localização oral, orofaríngea ou ambas	Apenas oral (apenas subsítios da cavidade oral acometidos) Apenas orofaríngea (apenas subsítios orofaríngeos acometidos) Oral e orofaríngea (subsítios da cavidade orale orofaringe simultaneamente)
Localização por subsítios anatômicos orais ou orofaríngeos	Cavidade oral	Lábio superior Extensão cutânea Lábio inferior Comissura labial Língua Assoalho bucal Mucosa gengival inferior Trígono retromolar Mucosa jugal Mucosa gengival superior Palato duro
	Orofaringe	Palato mole Amígdala lingual Pilar amigdaliano anterior Pilar amigdaliano posterior Amígdala palatina Parede posterior da faringe

Visando adequação dos dados para aplicação dos testes estatísticos comparativos entre os grupos de doenças infecciosas não granulomatosas e doenças infecciosas granulomatosas, a variável cor da pele foi categorizada em leucoderma e não leucoderma e a variável escolaridade foi categorizada em dois grupos: não alfabetizado até 9º ano do ensino fundamental e ensino médio, superior ou pós-graduação.

5.4 PLANO DE ANÁLISE

Os dados foram analisados com o auxílio do programa *Statistical Package for Social Sciences* para Windows versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas e medidas resumo das variáveis contínuas: média, desvio-padrão (DP), mediana e intervalo interquartilício (IQR, mínimo e máximo). A associação entre variáveis categóricas foi verificada pelo teste exato de Fisher. O teste de normalidade Shapiro-Wilk indicou fuga da normalidade das variáveis idade (quando calculada para todos os pacientes da amostra) e tempo de evolução da doença, mas indicou não-rejeição da normalidade para a variável idade quando esta foi avaliada para cada grupo de doenças isoladamente. O teste de Mann-Whitney foi empregado para as comparações dos tempos medianos de evolução e idades medianas. P valores <0,05 indicaram diferenças significativas.

6 RESULTADOS

A partir dos 7551 prontuários revisados, 620 (10,2%) pacientes foram incluídos no estudo (Figura 35).

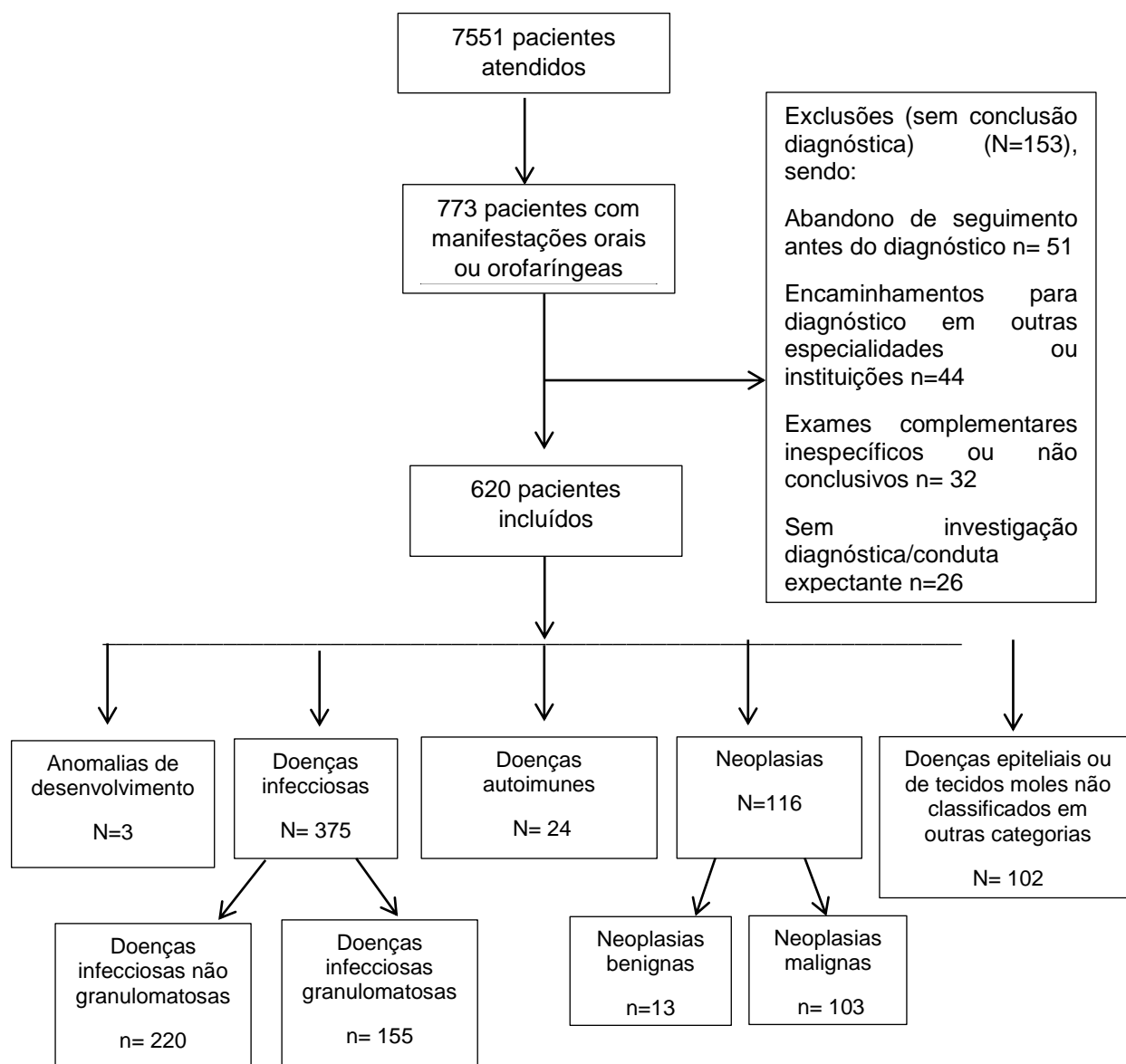


Figura 35- Fluxograma da seleção de pacientes com doença oral ou orofaríngea dentre os 7551 pacientes atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-FIOCRUZ (2005 a 2017).

A idade dos pacientes variou de 1 a 92 anos (mediana=47, IQR=31-57). A distribuição da idade por faixas etárias está representada no Gráfico 1.

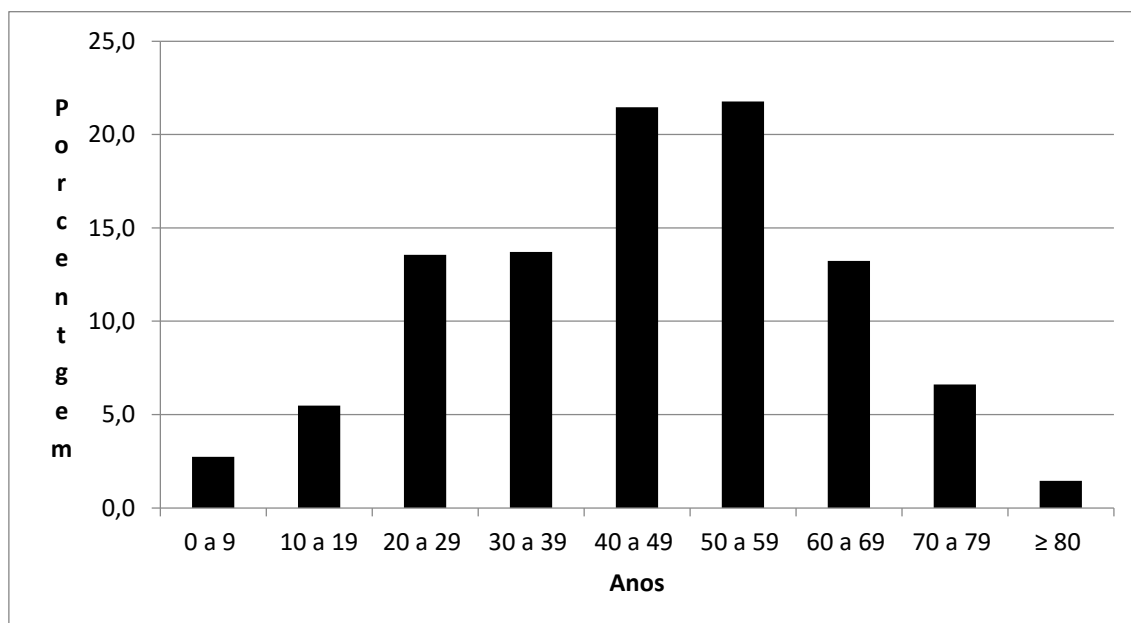


Gráfico 1- Distribuição da idade por faixas etárias dos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no INI-Fiocruz 2005-2017.

A variação de idade e a idade média dos pacientes em cada grupo de doenças foram: anomalias de desenvolvimento (45 a 57 anos; 51 ± 6); doenças infecciosas não granulomatosas (1 a 77 anos; $36,6 \pm 16,7$); doenças infecciosas granulomatosas (15 a 80 anos; $51,1 \pm 12,9$); doenças autoimunes (21 a 84 anos; $53,6 \pm 16,5$); neoplasias benignas, (21 a 55 anos; $41,8 \pm 10$); neoplasias malignas, (20 a 92 anos; $57 \pm 15,3$) e doenças epiteliais e de tecidos moles NCOC (3 a 78 anos; $39 \pm 19,2$). Doenças infecciosas granulomatosas, neoplasias malignas e doenças autoimunes foram diagnosticadas mais frequentemente em pacientes acima de 50 anos de idade.

A distribuição da idade por faixas etárias para cada grupo de doenças está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1- Distribuição da idade por faixas etárias de cada grupo de doenças dos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no INI-Fiocruz, 2005 - 2017.

	Anomalias de desenvolvimento N=3		Doenças infecciosas não granulomatosas N=220		Doenças infecciosas granulomatosas N=155		Doenças autoimunes N=24		Neoplasias benignas N=12		Neoplasias malignas N=116		Doenças epiteliais e de tecidos moles NCOC* N=102		Total N=620	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0 a 9 anos	0	0	10	4,5	0	0,	0	0	0	0	0	0	7	6,9	17	2,7
10 a 19 anos	0	0	23	10,5	2	1,3	0	0	0	0	0	0	9	8,8	34	5,5
20 a 29 anos	0	0	51	23,2	10	6,5	3	12,5	1	7,7	7	6,8	12	11,8	84	13,5
30 a 39 anos	0	0	41	18,6	14	9	1	4,2	3	23,1	4	3,9	22	21,6	85	13,7
40 a 49 anos	1	33,3	42	19,1	40	25,8	5	20,8	6	46,2	18	17,5	21	20,6	133	21,5
50 a 59 anos	2	66,7	31	14,1	48	31	7	29,2	3	23,1	29	28,2	15	14,7	135	21,8
60 a 69 anos	0	0	15	6,8	30	19,4	2	8,3	0	0	24	23,3	11	10,8	82	13,2
70 a 79 anos	0	0	7	3,2	10	6,5	5	20,8	0	0	14	13,6	5	4,9	41	6,6
≥ 80 anos	0	0	0	0	1	0,6	1	4,2	0	0	7	6,8	0	0	9	1,5

*NCOC- não classificada em outras categorias.

As características epidemiológicas dos pacientes com MOOF estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2- Características epidemiológicas dos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no INI-Fiocruz, 2005 - 2017.

		Anomalias de desenvolvimento N=3		Doenças infecciosas não granulomatosas N=220		Doenças infecciosas granulomatosas N=155		Doenças autoimunes N=24		Neoplasias benignas N=13		Neoplasias malignas N=103		Doenças NCOC* N=102		Total N=620	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gênero (n=620)	Feminino	2	66,7	123	55,9	24	15,5	15	62,5	4	30,8	19	18,4	39	38,2	226	36,5
	Masculino	1	33,3	97	44,1	131	84,5	9	37,5	9	69,2	84	81,6	63	61,8	394	63,5
Cor da pele (n=477)	Leucoderma	0	0	99	60,0	66	43,4	12	75,0	5	45,5	33	50,8	40	61,5	255	53,5
	Feoderma	0	0	46	27,9	63	41,4	4	25,0	6	54,5	21	32,3	17	26,2	157	32,9
	Melanoderma	3	100	20	12,1	23	15,1	0	0	0	0	11	16,9	8	12,3	65	13,6
Estado civil (n=582)	Solteiro	1	33,3	134	66,3	71	46,1	5	23,8	12	100	53	55,8	63	66,3	339	58
	Casado	0	0	54	26,7	59	38,3	9	42,9	0	0	28	29,5	28	29,5	178	30,6
	Divorciado	1	33,3	6	3,0	12	7,8	1	4,8	0	0	4	4,2	2	2,1	26	4,5
	Viúvo	1	33,3	8	4,0	12	7,8	6	28,6	0	0	10	10,5	2	2,1	39	6,7
Escolaridade (n=547)	Até 5º ano ¹	2	66,7	47	24,1	88	58,7	8	40,0	1	9,1	42	50,0	27	32,1	215	39,3
	6º-9º ano ²	0	0	34	17,4	37	24,7	4	20,0	1	9,1	17	20,2	17	20,2	110	20,1
	Médio-pós ³	1	33,3	114	58,5	25	16,7	8	40,0	9	81,8	25	29,8	40	47,6	222	40,6
Procedência (n=620)	Município-RJ ⁴	2	66,7	205	93,2	109	70,3	20	83,3	12	92,3	88	85,4	98	96,1	534	86,1
	Estado RJ ⁵	0	0	13	5,9	44	28,4	0	0	1	7,7	11	10,7	4	3,9	73	11,8
	Outros estados ⁶	1	33,3	2	,9	2	1,3	4	16,7	0	0	4	3,9	0	0	13	2,1
Tabagismo (n=211)	Tabagistas	0	0	13	76,5	57	62,6	1	12,5	3	100	50	63,3	8	61,5	132	62,6
Etilismo (n=128)	Etilistas	1	100	3	27,3	24	38,1	1	25,0	1	100	16	36,4	0	0	46	35,9

¹- Não alfabetizado até 5º ano do ensino fundamental; ²- 6º ao 9ºano do ensino fundamental; ³- ensino médio, superior ou pós-graduação; ⁴- município Rio de Janeiro ou região metropolitana; ⁵ Estado do Rio de Janeiro; ⁶- outras unidades da Federação. *Doenças NCOC- doenças epiteliais e de tecidos moles não classificadas em outras categorias.

O acometimento simultâneo da cavidade oral e da orofaringe nos 620 pacientes avaliados não foi frequente. A localização geral das manifestações de acordo com a localização oral ou orofaríngea está descrita na Tabela 3.

Tabela 3- Localização geral das manifestações orais ou orofaríngeas dos pacientes atendidos no INI-Fiocruz 2005 - 2017.

	Anomalias de desenvolvimento		Doenças infecciosas não granulomatosas		Doenças infecciosas granulomatosas		Doenças autoimunes		Neoplasias benignas		Neoplasias malignas		Doenças NCOC*		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Apenas oral	1	33,3	84	38,2	68	43,9	18	75	10	76,9	41	39,8	68	66,7	290	46,8
Apenas orofaringe	2	66,7	126	57,3	41	26,5	0	0	3	23,1	49	47,6	31	30,4	252	40,6
Oral e orofaringe	0	0	10	4,5	46	29,7	6	25	0	0	13	12,6	3	2,9	78	12,6

*Doenças NCOC- doenças epiteliais e de tecidos moles não classificadas em outras categorias

Os subsítios anatômicos orais e orofaríngeos mais acometidos, em ordem decrescente, foram: amígdala palatina, palato duro, língua e palato mole. A localização das manifestações de acordo com os sítios anatômicos orais ou orofaríngeos está descrita na Tabela 4.

Tabela 4- Localização das manifestações de acordo com os subsítios anatômicos orais ou orofaríngeos nos pacientes atendidos no INI-Fiocruz 2005 - 2017.

	Anomalias de desenvolvimento N=3		Doenças infecciosas não granulomatosas N=220		Doenças infecciosas granulomatosas N=155		Doenças autoimunes N=24		Neoplasias benignas N=13		Neoplasias malignas N=103		Doenças NCOC* N=102		Total N=620	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lábio superior	0	0	6	3,5	17	13,1	3	13	1	8,3	2	2	3	3,1	32	6
Extensão cutânea	0	0	0	0	11	8,5	0	0	0	0	0	0	0	0	11	2,1
Lábio inferior	0	0	8	4,7	14	10,8	4	17,4	2	16,7	4	4	14	14,4	46	8,6
Comissura labial	0	0	4	2,3	5	3,8	1	4,3	0	0,0	0	0	0	0	10	1,9
Língua	0	0	28	16,4	18	13,8	10	43,5	1	8,3	20	19,8	32	33	109	20,3
Assoalho bucal	0	0	1	,6	5	3,8	0	0	0	0	3	3	3	3,1	12	2,2
Mucosa gengival inferior	0	0	8	4,7	23	17,7	5	21,7	0	0	4	4	5	5,2	45	8,4
Trigono retromolar	0	0	1	,6	3	2,3	1	4,3	0	0	4	4	1	1	10	1,9
Mucosa jugal	1	33,3	9	5,3	10	7,7	13	56,5	5	41,7	5	5	5	5,2	48	8,9
Mucosa gengival superior	0	0	8	4,7	21	16,2	5	21,7	0	0	2	2	6	6,2	42	7,8
Palato duro	0	0	46	26,9	46	35,4	5	21,7	1	8,3	17	16,8	7	7,2	122	22,7
Palato mole	0	0	11	6,4	59	45,4	4	17,4	3	25	27	26,7	3	3,1	107	19,9
Amígdala lingual	0	0	0	0	3	2,3	0	0	1	8,3	10	9,9	4	4,1	18	3,4
Pilar anterior ¹	1	33,3	3	1,8	26	20	3	13	0	0	21	20,8	5	5,2	59	11
Pilar posterior ²	1	33,3	2	1,2	14	10,8	1	4,3	0	0	8	7,9	1	1	27	5
Amígdala palatina	0	0	81	47,4	22	16,9	1	4,3	0	0	27	26,7	22	22,7	153	28,5
Parede posterior da faringe	0	0	6	3,5	25	19,2	0	0	0	0	4	4,0	1	1	36	6,7

¹ pilar amigdaliano anterior; ² pilar amigdaliano posterior ; * Doenças NCOC*- doenças epiteliais e de tecidos moles não classificadas em outras categorias; ** pode haver mais de uma localização por paciente

Em relação às características clínicas dos pacientes com MOOF, o primeiro sintoma mucoso apresentado pelos pacientes estava disponível para 286 (46,1%) dos pacientes e infecção por HIV, para 203 (32,7%) (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5- Primeiro sintoma mucoso apresentado pelos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no INI-Fiocruz, 2005 – 2017.

		Anomalias de desenvolvimento N=3		Doenças infecciosas não granulomatosas N=220		Doenças infecciosas granulomatosas N=155		Doenças autoimunes N=24		Neoplasias benignas N=13		Neoplasias malignas N=103		Doenças NCOC* N=102		Total N=620	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1ºsintoma¹	Dor local	0	0	35	15,9	19	12,3	10	41,7	0	0	35	30,1	13	12,7	112	18
	Odinofagia	0	0	35	15,9	24	15,5	2	8,3	1	8,3	23	19,8	8	7,8	93	15
	Sangramento	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	2	1,7	0	0	5	0,8
	Disfagia	0	0	1	0,5	10	6,5	0	0	0	0	3	2,6	0	0	14	2,3
	Ausência de dor	1	33,3	3	1,4	35	22,6	4	16,7	3	25	12	10,3	23	22,5	81	13

¹ primeiro sintoma mucoso apresentado pelo paciente. Pode haver mais de um primeiro sintoma por paciente; *Doenças NCOC- doenças epiteliais e de tecidos moles não classificadas em outras categorias.

Tabela 6- Infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida nos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas atendidos no INI-Fiocruz 2005 – 2017.

	Anomalias de desenvolvimento n=3		Doenças infecciosas não granulomatosas n=220		Doenças infecciosas granulomatosas n=155		Doenças autoimunes n=24		Neoplasias benignas n=12		Neoplasias malignas n=116		Doenças NCOC* n=102		Total n=203	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HIV¹ positivo	2	66,7	38	17,3	17	11	-	-	7	58,3	13	11,2	36	35,3	113	55,7
HIV negativo	1	33,3	13	5,9	53	34,2	4	16,7	1	8,3	17	14,7	1	1	90	44,3

¹ infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida; *Doenças NCOC- doenças epiteliais e de tecidos moles não classificadas em outras categorias.

O tempo de evolução da doença foi relatado por 273 (44%) pacientes, e o tempo mediano foi de 3 meses (IQR=5). Em relação a cada grupo, os tempos de evolução foram: doenças infecciosas não granulomatosas (0,10 a 4 meses; mediana=0,25, IQR=0,85), doenças infecciosas granulomatosas (2 dias a 120 meses; mediana=6, IQR=9), doenças autoimunes (15 dias a 8 meses; mediana=3, IQR=5), neoplasias benignas (1 a 240 meses; mediana=0,25, IQR=136,5), neoplasias malignas (21 dias a 60 meses; mediana=3, IQR=4) e doenças epiteliais e de tecidos moles NCOC (7 dias a 36 meses; mediana=2, IQR=3,69). O tempo médio de evolução não pôde ser calculado para as anomalias de desenvolvimento, pois esta informação estava disponível para apenas um paciente que apresentou cisto linfoepitelial, sendo de 4 meses. Pacientes com doenças infecciosas granulomatosas, neoplasias malignas e doenças autoimunes foram atendidos mais frequentemente a partir do terceiro mês do aparecimento do primeiro sinal ou sintoma mucoso.

A frequência de cada MOOF está apresentada na Tabela 7.

Tabela 7- Frequência das doenças com manifestações orais ou orofaríngeas nos pacientes atendidos no INI-FIOCRUZ, 2005 - 2017.

Classificação	Doenças	N	%
Anomalias de desenvolvimento	Leucoedema	1	0,2
	Cisto linfoepitelial	2	0,3
Doenças infecciosas não granulomatosas	Gengivite necrosante aguda	2	0,3
	Abscesso periamigdaliano	6	1,0
	Herpes	12	1,9
	Sífilis	18	2,9
	Amigdalites de repetição	25	4,0
	Faringite aguda	39	6,3
	Amigdalite aguda	48	7,7
	Candidíase	70	11,3
Doenças infecciosas granulomatosas	Hanseníase	2	0,3
	Histoplasmose	5	0,8
	Esporotricose	5	0,8
	Tuberculose	13	2,1
	Leishmaniose tegumentar americana	55	8,9
	Paracoccidioidomicose	75	12,1
Doenças autoimunes	Doença de Behçet	2	0,3
	Penfigoide das membranas mucosas	4	0,6
	Pênfigo vulgar	8	1,3
	Líquen plano	10	1,6
Neoplasias benignas	Adenoma pleomórfico	1	0,2
	Papiloma escamoso	12	1,9
Neoplasias malignas	Leucemia	1	0,2
	Neoplasia sem definição do padrão histológico	2	0,3
	Linfomas de células NK	1	0,2
	Linfoma	2	0,3
	Linfoma não Hodgkin	2	0,3
	Sarcoma de Kaposi	10	1,6
	Carcinoma adenóide cístico	1	0,2
	Carcinoma in situ	2	0,3
	Carcinoma	5	0,8
	Carcinoma de células escamosas	77	12,4
Doenças epiteliais e de tecidos moles não classificadas em outras categorias	Rânula	1	0,2
	Mucocele	3	0,5
	Hipertrofia de amígdalas linguais	3	0,5
	Granuloma piogênico	4	0,6
	Glossite migratória benigna	6	1,0
	Leucoplasia	12	1,9
	Fibroma	14	2,3
	Hipertrofia de amígdalas palatinas	20	3,2
	Lesão ulcerada inespecífica	39	6,3
	Total	620	100,0

A análise comparativa entre características clínico-epidemiológicas das doenças infecciosas não granulomatosas e das doenças infecciosas granulomatosas está apresentada na Tabela 8.

Tabela 8- Comparação entre as características clínico-epidemiológicas dos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas de doenças infecciosas não granulomatosas e granulomatosas dos pacientes atendidos no INI-Fiocruz, 2005 - 2017.

		Doenças infecciosas não granulomatosas N=220		Doenças infecciosas granulomatosas N=155		P valor **
		N	%	N	%	
Gênero (n=375)	Feminino	123	55,9	24	15,5	<0,001
	Masculino	97	44,1	131	84,5	
Cor da pele (n=316)	Leucoderma	98	59,8	66	43,4	0,011
	Não leucoderma	66	40,2	86	56,6	
Estado civil (n=356)	Solteiro	134	66,3	71	46,1	0,001
	Casado	54	26,7	59	38,3	
	Divorciado	6	3	12	7,8	
Escolaridade(n=345)	Viúvo	8	4	12	7,8	0,001
	Até 9º ano ¹	81	41,5	125	83,3	
	Médio-pós ²	114	58,5	25	16,7	
Procedência (n=375)	Município-RJ ³	205	93,2	109	70,3	<0,001
	Estado RJ ⁴	13	5,9	44	28,4	
	Outros estados ⁵	2	0,9	2	1,3	
Tabagismo (n=108)	Tabagista	13	76,5	57	62,6	0,408
Etilismo (n=74)	Etilista	3	27,3	24	38,1	0,736
1º sintoma (n=151)	Dor local	35	49	19	23,8	0,001
	Odinofagia	35	50	24	30	0,010
	Sangramento	0	100	3	3,8	-*
	Disfagia	1	1,4	10	12,5	0,011
	Sem dor ⁶	3	4,3	35	44,3	<0,001
Infecção HIV⁷ (n=121)	HIV positivo	38	74,5	17	24,3	<0,001

¹ Não alfabetizado até 9º ano do ensino fundamental; ² Ensino médio, superior ou pós-graduação; ³ município Rio de Janeiro ou região metropolitana; ⁴ Estado do Rio de Janeiro; ⁵ outras unidades da Federação; ⁶ ausência de dor; ⁷ vírus da imunodeficiência adquirida; *não foi possível realizar teste estatístico. *** teste exato de Fisher

Na análise comparativa entre doenças infecciosas granulomatosas e não granulomatosas, a idade mediana dos pacientes e o tempo mediano de evolução da doença dos pacientes com doenças infecciosas granulomatosas foram superiores aos observados para os pacientes com doenças infecciosas não granulomatosas ($p < 0,001$) (Tabela 9).

Tabela 9- Comparação entre idade e tempo de evolução dos pacientes com manifestações orais ou orofaríngeas de doenças infecciosas não granulomatosas e granulomatosas dos pacientes atendidos no INI-Fiocruz, 2005 - 2017.

		Doenças infecciosas não granulomatosas	Doenças infecciosas granulomatosas	P valor *
Idade	Mediana	36	52	<0,001
Tempo de evolução**	Mediana	0,25	6	<0,001

*Teste Mann-Whitney ** Tempo decorrido entre o primeiro sinal ou sintoma mucoso e a primeira consulta médica

A Tabela 10 apresenta a análise comparativa entre as localizações das manifestações orais ou orofaríngeas das doenças infecciosas não granulomatosas e doenças infecciosas granulomatosas.

Tabela 10- Comparação entre as localizações das manifestações orais ou orofaríngeas de doenças infecciosas não granulomatosas e granulomatosas dos pacientes atendidos no INI-Fiocruz, 2005 - 2017.

		Doenças infecciosas não granulomatosas		Doenças infecciosas granulomatosas		P valor**
		N	%	N	%	
Localização geral	Apenas oral	84	38,2	68	43,9	
	Apenas orofaríngea	126	57,3	41	26,5	<0,001
	Oral e orofaríngea	10	4,5	46	29,7	
Subsítios anatômicos	Lábio superior	6	3,5	17	13,1	0,002
	Extensão cutânea	0	0	11	8,5	-*
	Lábio inferior	8	4,7	14	10,8	0,072
	Comissura labial	4	2,3	5	3,8	0,507
	Língua	28	16,4	18	13,8	0,629
	Assoalho bucal	1	0,6	5	3,8	0,088
	Mucosa gengival inferior	8	4,7	23	17,7	<0,001
	Trígono retromolar	1	0,6	3	2,3	0,319
	Mucosa jugal	9	5,3	10	7,7	0,475
	Mucosa gengival superior	8	4,7	21	16,2	0,001
	Palato duro	46	26,9	46	35,4	0,130
	Palato mole	11	6,4	59	45,4	<0,001
	Amígdala lingual	0	0	3	2,3	-
	Pilar amigdaliano anterior	3	1,8	26	20	<0,001
	Pilar amigdaliano posterior	2	1,2	14	10,8	<0,001
	Amígdala palatina	81	47,4	22	16,9	<0,001
	Parede posterior faríngea	6	3,5	25	19,2	<0,001

¹ Localização de acordo com os sítios anatômicos orais ou orofaríngeos * não foi realizado teste estatístico ** Teste exato de Fisher ***pode haver mais de uma localização por paciente.

7 DISCUSSÃO

Manifestações orais ou orofaríngeas foram observadas em 10,2% dos pacientes atendidos no Serviço de otorrinolaringologia do INI-Fiocruz durante o período estudado. Existem diversos inquéritos epidemiológicos sobre MOOF, mas publicações descrevendo a prevalência geral destas manifestações são escassas (AMARAL et al., 2016; MARCONDES et al., 2013; SANTOS et al., 2013). Um único inquérito epidemiológico avaliou a frequência geral de manifestações estomatológicas e relatou metade (4,9%) da frequência observada no presente estudo, possivelmente por não terem incluído manifestações orofaríngeas (HOFF; SILVA; CARLI, 2016). A falta de inclusão protocolar do exame da cavidade oral e da orofaringe no exame médico de rotina provoca lacunas nos registros dos prontuários, dificultando e desestimulando os levantamentos epidemiológicos gerais (BALABAN, 2011; SHITARA, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Os levantamentos epidemiológicos de lesões orais são geralmente realizados em Faculdades de Odontologia ou Centros Odontológicos Especializados, com casuísticas compostas por lesões estomatológicas e odontogênicas diversas, ou com amostras obtidas em Laboratórios de Patologia Bucal, que não incluem doenças diagnosticadas clinicamente (CUNHA et al., 2013a; DIAS NETO; MEDRADO; REIS, 2012; FREGNANI, 2003). Além disso, vários estudos avaliam grupos de doenças específicos, como lesões hiperplásicas reativas, doenças epiteliais ou câncer, o que influencia diretamente as frequências relatadas (CASTILLO et al., 2012; DUTRA et al., 2018a; MOREIRA et al., 2011).

Mesmo os inquéritos epidemiológicos sobre saúde bucal realizados pelo Ministério da Saúde apenas fornecem informações sobre doenças relacionadas aos elementos dentários (ex. cárie, edentulismo, doença periodontal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)). Dessa forma, a diversidade metodológica e a menor abrangência dos estudos epidemiológicos das MOOF dificultam a comparação dos dados do presente estudo. Apesar de haver algumas limitações relativas a estudos retrospectivos tais como ausência de padronização da ficha utilizada no atendimento médico-odontológico e

insuficiência de algumas informações nos prontuários, o presente estudo fornece informações relevantes sobre as doenças estudadas.

Observamos que mais da metade dos pacientes com MOOF pertencem ao grupo de doenças infecciosas. Este predomínio já era esperado devido ao fato do estudo ter sido realizado em um Centro de pesquisa em doenças infecciosas, sendo provável que este tipo de doença oral e orofaríngea seja percentualmente menos frequente em instituições com perfil predominantemente assistencial. Manifestações orais ou orofaríngeas de doenças infecciosas não odontogênicas e não periodontais nos levantamentos epidemiológicos variam de 0,8 a 23,2% e restringem-se a herpes, PCM e candidíase, sendo a candidíase a doença infecciosa mais frequente nestes estudos (AMARAL et al., 2016; CUNHA et al., 2013a; ESPINOZA et al., 2003; KNIEST et al., 2010; SOUZA, 2017).

Nossa amostra foi predominantemente composta por indivíduos do gênero masculino, leucodermas, na quinta e sexta décadas de vida. A faixa etária e cor da pele identificadas nesse estudo estão de acordo com outros autores (HOFF; SILVA; CARLI, 2016; SANTOS et al., 2013; SOUZA, 2017). Diferentemente, o gênero feminino foi mais frequente em outros levantamentos epidemiológicos avaliados (AMARAL et al., 2016; HOFF; SILVA; CARLI, 2016; MARCONDES et al., 2013). Este fato pode estar relacionado ao maior número de casos de doenças infecciosas granulomatosas e CCE no presente estudo, mais frequentes em homens (DUTRA et al., 2018b; POPESCU et al., 2015; SAHAF et al., 2017), ao passo que lesões benignas, principalmente a hiperplasia fibrosa inflamatória, que ocorre mais frequentemente em mulheres, foram mais identificadas em outros estudos (AMARAL et al., 2016; MARCONDES et al., 2013; SOUZA, 2017). Observamos também que a maioria dos pacientes era solteira, dado que não pudemos comparar por não encontrarmos informações sobre o estado civil dos pacientes em outros levantamentos de MOOF (HOFF; SILVA; CARLI, 2016; SANTOS et al., 2013; SOUZA, 2017). O nível de escolaridade dos pacientes foi semelhante ao observado por Souza et al (2017). Níveis mais baixos de escolaridade têm sido associados a doenças infecciosas e neoplásicas das VADS, que foram muito

frequentes em nossa amostra (CONWAY et al., 2008; NASSIF et al., 2016; REIS et al., 2016).

Como mencionado anteriormente, uma das dificuldades relacionadas a estudos retrospectivos é a ausência ou escassez de dados registrados nos prontuários. Informações a respeito de tabagismo e etilismo apenas estavam disponíveis em 34% e 20,6% dos casos, respectivamente. Possivelmente, dados sobre estes hábitos não sejam frequentemente relatados em outros levantamentos epidemiológicos devido a esta limitação (CUNHA et al., 2013a; HOFF; SILVA; CARLI, 2016; MARCONDES et al., 2013). Outro aspecto a ser considerado é que além do subregistro nos prontuários, não houve critério padronizado no momento do registro. Portanto, neste estudo considerou-se apenas o registro de tabagismo ou etilismo no prontuário, sem padronização dos conceitos. Diferentes estudos utilizam diferentes conceitos de tabagismo e de etilismo, o que pode dificultar comparações. Ainda assim, pudemos observar frequências semelhantes de tabagistas e etilistas em outros estudos (SANTOS et al., 2013; SOUZA, 2017). Estes hábitos já foram considerados fatores facilitadores ou de risco para doenças infecciosas granulomatosas e neoplasias malignas (DA COSTA et al., 2017; MORO et al., 2018; REIS et al., 2016).

Dor local e odinofagia foram os primeiros sintomas mais relatados pelos pacientes, diferentemente do estudo de Santos *et al* (2013), no qual a maioria dos pacientes era assintomática (SANTOS et al., 2013). Esta diferença pode ser atribuída ao tipo de lesão mais frequente, que foi a hiperplasia fibrosa inflamatória, geralmente assintomática, ao passo que MOOF de CCE, de doenças autoimunes, de amigdalite e faringite agudas, que geralmente cursam com dor local ou odinofagia (ALLON et al., 2013; CUNHA et al., 2013a; SANKAR; NOUJEIM, 2017), foram mais observadas em nossa amostra.

Os subsítios orais e orofaríngeos mais frequentemente acometidos, em ordem decrescente, foram amígdala palatina, palato duro, língua e palato mole, provavelmente influenciados pela frequência de amigdalites agudas, faringites agudas, doenças autoimunes e doenças infecciosas granulomatosas em nosso estudo. Da mesma forma, as localizações das MOOF nos demais

levantamentos epidemiológicos variaram de acordo com as doenças observadas (HOFF; SILVA; CARLI, 2016; SANTOS et al., 2013; SOUZA, 2017). Além disso, não há padronização da divisão anatômica da cavidade oral e da orofaringe entre os diversos estudos (AMARAL et al., 2016; MARCONDES et al., 2013; SOUZA, 2017). Como exemplo, pode-se citar o palato mole, considerado como sítio anatômico da cavidade oral em alguns estudos (MARCONDES et al., 2013; SANTOS et al., 2013; SOUZA, 2017) e considerado como orofaringe no presente estudo, de acordo com os critérios de divisão anatômica utilizados pela OMS (IARC, 2019; INCA, 2012). Neste contexto, a comparação entre as localizações observadas nos diferentes estudos torna-se difícil.

O tempo mediano de evolução da doença demonstra que os pacientes demoram aproximadamente três meses para o primeiro atendimento médico, semelhante ao relatado por outros autores (SANTOS et al., 2013), sinalizando um possível equívoco em relação às estratégias em saúde pública. Este alargado tempo de espera pode estar relacionado a erros de gestão e planejamento em saúde coletiva, sugerindo uma dificuldade de promoção do diagnóstico precoce, que é importante na redução de sequelas, como alterações fonoaudiológicas, por vezes irreversíveis, já descritas em outros sítios das VADS (COSTA et al., 2014; DA COSTA et al., 2017; RUAS et al., 2010). O maior tempo de evolução observado para as doenças infecciosas granulomatosas e neoplasias está possivelmente relacionado ao fato de serem doenças crônicas, muitas vezes com evolução insidiosa e inicialmente oligossintomática, além da dificuldade de acesso a recursos médicos e laboratoriais de complexidade suficientes para os seus diagnósticos. Por outro lado, as doenças infecciosas não granulomatosas geralmente apresentam uma sintomatologia mais intensa e de evolução rápida, estimulando os pacientes a buscarem mais precocemente o atendimento médico ou odontológico. Vale ressaltar que, de maneira geral, as lesões das doenças infecciosas granulomatosas nas demais localizações das VADS podem apresentar tempos de evolução semelhantes ou superiores ao observado nas MOOF (COSTA et al., 2014; REIS et al., 2016), possivelmente por serem menos sintomáticas e de

diagnóstico mais complexo, pela dificuldade de acesso à atendimento especializado capaz de examinar tais localizações.

Cisto linfoepitelial, leucoedema, rânula, mucocele, granuloma piogênico, glossite migratória benigna, fibroma e leucoplasia foram observadas em frequências inferiores às de outros levantamentos epidemiológicos, provavelmente porque pacientes com estas MOOF são geralmente atendidos em Serviços Odontológicos (AMARAL et al., 2016; HOFF; SILVA; CARLI, 2016; MARCONDES et al., 2013).

As doenças autoimunes observadas corroboram os resultados de Carvalho et al (2011), nos quais as doenças dermatológicas imunologicamente mediadas que apresentaram MOOF foram líquen plano, pênfigo vulgar e penfigoide das membranas mucosas, sendo as manifestações do líquen plano mais frequentes, assim como no presente estudo (CARVALHO et al., 2011). As baixas frequências de doenças autoimunes observadas neste e em outros estudos ratificam a baixa prevalência destas doenças na população (SANKAR; NOUJEIM, 2017; SANTOS et al., 2013; SOUZA, 2017).

O papiloma escamoso correspondeu à quase totalidade das neoplasias benignas nos pacientes avaliados. A presença desta MOOF pode estar relacionada à infecção por HIV, uma vez que a maioria dos pacientes com este tumor era portadora deste vírus e esta população apresenta maior risco de infecção por HPV (DE MATOS; MIRANDA; CERNEA, 2015). A frequência de papiloma escamoso foi semelhante à observada em outros estudos, apesar destes não relatarem casos de imunossupressão (FREGNANI, 2003; HOFF; SILVA; CARLI, 2016; SOUZA, 2017).

Em relação às neoplasias malignas, a ocorrência de CCE foi superior, inclusive à relatada em levantamentos de laudos histopatológicos de lesões orais (AMARAL et al., 2016; FREGNANI, 2003; HOFF; SILVA; CARLI, 2016). A frequência mais alta desta doença pode ser consequência da similaridade entre as características clínicas e epidemiológicas de suas MOOF com as doenças infecciosas granulomatosas, que justificam o encaminhamento destes pacientes para o INI-Fiocruz e enfatizam a importância da realização da biópsia para definição diagnóstica e para descartar uma possível concomitância de

lesões de outras etiologias. Assim como em outros estudos, a frequência de linfoma foi baixa, confirmando a raridade das MOOF desta neoplasia (ABDELWAHED HUSSEIN, 2018; BERTOJA et al., 2007; FREGNANI, 2003). Observamos uma maior frequência de MOOF de sarcomas que a observada nas neoplasias de origem hematológica, diferentemente do relatado (ALLON et al., 2013). A coinfeção pelo HIV pode ter influenciado esta diferença nas frequências, uma vez que MOOF podem ser observadas em mais da metade dos pacientes com SK e AIDS (AGAIMY et al., 2018).

Lesões ulceradas inespecíficas foram observadas em frequências semelhantes às relatadas para ulcerações traumáticas e estomatite aftosa recorrente (HOFF; SILVA; CARLI, 2016; QUEIROZ et al., 2018; SANTOS et al., 2013; SOUZA, 2017). Acreditamos que essas lesões ulceradas sejam subdiagnosticadas, provavelmente porque a maioria dos pacientes não procura atendimento médico ou odontológico devido à evolução curta e autolimitada das mesmas.

Candidíase e PCM foram as doenças infecciosas não granulomatosa e granulomatosa mais frequentemente observadas, respectivamente. A frequência de candidíase foi superior à encontrada em levantamentos epidemiológicos de MOOF sem faixa etária específica, possivelmente pela maior frequência de pacientes HIV positivos em nossa amostra (AMARAL et al., 2016; SOUZA, 2017). No entanto, a frequência desta infecção fúngica foi inferior à observada em levantamentos conduzidos em idosos. Uma possível explicação seria o fato de que a maioria dos pacientes de nossa amostra encontrava-se nas quinta e sexta décadas de vida, provavelmente com menor uso de próteses dentárias, cuja presença está diretamente associada à candidíase em idosos (ESPINOZA et al., 2003; MUJICA; RIVERA; CARRERO, 2008).

Amigdalite e faringite agudas foram as doenças infecciosas não granulomatosas mais frequentes, além da candidíase, e ocorreram predominantemente em pacientes na segunda e terceira décadas de vida, contrastando com o observado em outros estudos, que relatam maior prevalência em crianças e adolescentes (CUNHA et al., 2013a; MORAIS et al.,

2009; SIH, 2007). Esta diferença de faixas etárias pode ser atribuída ao fato do Serviço de Otorrinolaringologia atender principalmente a demanda interna do INI-Fiocruz em relação às doenças otorrinolaringológicas em geral, composta principalmente por pacientes adultos.

Manifestações orais ou orofaríngeas da sífilis foram pouco frequentes, apesar do grande aumento do número de casos desta doença nos últimos anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a). Uma vez que pacientes com suspeita clínica desta doença infecciosa são rotineiramente atendidos e medicados no Ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS do INI-Fiocruz, é possível que alguns deixem de ser avaliados pelo Serviço de Otorrinolaringologia por apresentarem melhora progressiva das MOOF. Não foram relatados casos de MOOF de sífilis em outros levantamentos epidemiológicos. Estudos epidemiológicos sobre esta doença têm sido realizados em populações específicas, principalmente em homens que fazem gênero com homens (ARAUJO et al., 2013; DA MOTTA et al., 2018; WATSON et al., 2019). Apesar da sífilis ser uma doença de notificação compulsória no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a), acreditamos que a prevalência de MOOF da doença seja subnotificada, visto que a ficha clínica do Sistema de Informação de Agravos de Notificação não inclui o registro de manifestações nestes sítios anatômicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A baixa frequência de herpes, semelhante à observada em outros levantamentos epidemiológicos (KNIEST et al., 2010; SOUZA, 2017; VIEIRA et al., 2006), pode estar relacionada ao fato de pacientes com este tipo de MOOF, geralmente recorrente, já estarem familiarizados com a evolução da doença, que é autolimitada em pacientes imunocompetentes, (BALASUBRAMANIAM; KUPERSTEIN; STOOPLER, 2014) e não procurarem atendimento médico ou odontológico.

A PCM foi a doença granulomatosa mais observada em nosso estudo. Manifestações orais ou orofaríngeas são frequentes na PCM (SHIKANAI-YASUDA et al., 2017). A frequência de MOOF desta doença em nossos resultados foi superior à de outros estudos (BERTOJA et al., 2007; FREGNANI, 2003), inclusive à observada em um estudo realizado em Mato Grosso, região

de alta prevalência da doença (CARVALHOSA et al., 2016), provavelmente pelo fato do INI-Fiocruz ser um Centro de referência em infectologia. A LTA foi a segunda doença infecciosa granulomatosa mais frequente. A cavidade oral é o segundo sítio anatômico mais afetado na região de cabeça e pescoço (COSTA et al., 2014; MIGNOGNA et al., 2015) e manifestações orais estão associadas à presença concomitante de lesões nasais, orofaríngeas, laríngeas e cutâneas (COSTA et al., 2014). Desta forma, é possível que estes pacientes sejam diagnosticados por outros profissionais de saúde, como otorrinolaringologistas e dermatologistas, justificando a ausência de MOOF desta doença em estudos conduzidos em Serviços Odontológicos (AMARAL et al., 2016; HOFF; SILVA; CARLI, 2016; MARCONDES et al., 2013).

Manifestações orais ou orofaríngeas de TB, histoplasmose, esporotricose e hanseníase foram pouco frequentes e não houve relato de MOOF destas doenças em outros levantamentos epidemiológicos (AMARAL et al., 2016; FREGNANI, 2003; SANTOS et al., 2013). A frequência de MOOF da TB foi ligeiramente superior à observada na literatura (DOGRA; CHANDER; KRISHNA, 2013; MIZIARA, 2005), possivelmente pela presença de pacientes HIV positivos em nossa amostra. A prevalência de MOOF de TB é difícil de ser estimada devido à baixa frequência (DOGRA; CHANDER; KRISHNA, 2013; MIZIARA, 2005), além da ausência de dados em relatórios oficiais, que apenas relatam a incidência das formas extrapulmonares em geral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Manifestações orais e orofaríngeas da histoplasmose foram pouco frequentes em nossa amostra. Os estudos que fornecem a prevalência de MOOF da histoplasmose relatam o percentual destas manifestações em amostras de pacientes com a doença e não na população em geral (FERREIRA et al., 2002; TELLES; KARKI; MARSHALL, 2017), dificultando comparações.

Não obstante a esporotricose ser uma doença endêmica no estado do Rio de Janeiro, principalmente na capital e na região metropolitana (ALMEIDA-PAES et al., 2014; SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2018), a frequência de MOOF foi baixa no presente estudo, confirmando a raridade destas manifestações na doença (FONTES et al., 2007; FREITAS et al., 2012). Além da raridade de MOOF na hanseníase

(RODRIGUES et al., 2017), a baixa frequência no presente estudo pode estar relacionada ao fato de que a maioria destes pacientes é rotineiramente atendida no Ambulatório Souza Araújo- Fiocruz, especializado em hanseníase (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

A análise comparativa entre doenças infecciosas não granulomatosas e granulomatosas mostrou que indivíduos do gênero masculino, não leucodermas, na sexta década de vida, com baixo nível de escolaridade e provenientes de outros municípios do estado do Rio de Janeiro são mais acometidos por doenças infecciosas granulomatosas. A maior frequência do gênero masculino e de não leucodermas, com faixa etária superior e menor nível de escolaridade, são característicos de doenças como PCM, LTA, TB, histoplasmose e esporotricose (BABU et al., 2015; DE ARRUDA et al., 2018; REIS et al., 2016). Além disso, associação entre cor da pele e nível de escolaridade já foi relatada (TELLES; PASCHEL, 2014). Doenças infecciosas granulomatosas necessitam de exames complementares específicos para confirmação diagnóstica, que na maioria das vezes não estão disponíveis nas unidades de saúde de outros municípios, tornando necessário o deslocamento dos para o INI-Fiocruz em busca de atendimento. O maior tempo mediano de evolução da doença pode estar associado à ausência de dor, uma vez que estes pacientes apresentam menos sintomatologia dolorosa que aqueles com doenças infecciosas não granulomatosas, o que pode prolongar a procura por atendimento médico, além de uma possível espera por atendimento médico na rede pública de saúde. A maior frequência de disfagia já foi relatada em doenças infecciosas granulomatosas das VADS (OLIVEIRA et al., 2013), sendo explicada pela passagem do bolo alimentar durante a deglutição nas VADS com lesões orais ou orofaríngeas. O maior acometimento do lábio superior, das mucosas gengivais superior e inferior, do palato mole, dos pilares amigdalinos anterior e posterior e da parede posterior da faringe nas doenças infecciosas granulomatosas já foi observado neste grupo de doenças (BABU et al., 2015; COSTA et al., 2014; DE ARRUDA et al., 2018; POPESCU et al., 2015).

Em relação às doenças infecciosas não granulomatosas, a menor faixa etária dos pacientes é provavelmente decorrente do fato de indivíduos mais jovens serem mais acometidos por infecções como amigdalite e faringite

agudas (CUNHA et al., 2013b; SIH, 2007), doenças bastante frequentes em nosso estudo. Da mesma forma, a maior frequência de solteiros pode ser explicada pela maior frequência de população jovem acometida. Como as doenças classificadas como doenças infecciosas não granulomatosas não têm relação com gênero e com nível de escolaridade, diferentemente do que ocorre com as doenças granulomatosas, é observado um menor número de homens e maior nível de escolaridade nestas doenças que nas doenças infecciosas granulomatosas. Além disso, a maior sintomatologia dolorosa observada (dor local e odinofagia) pode ser explicada pela evolução mais aguda destas doenças, que possivelmente determina uma procura mais rápida por atendimento médico. Em geral, os pacientes com doenças infecciosas não granulomatosas atendidos pelo Serviço de Otorrinolaringologia do INI-Fiocruz, são pacientes em rotina de acompanhamento por outros setores da instituição, como os ambulatórios de Infectologia (HIV) e de Doença de Chagas, justificando a procedência do município ou região metropolitana do Rio de Janeiro.

8 CONCLUSÕES

1. Manifestações orais e orofaríngeas foram observadas em 10,2% dos pacientes atendidos no período estudado.
2. As doenças mais frequentes, em ordem decrescente, foram: candidíase, CCE, PCM, LTA, amigdalite aguda e faringite aguda. Como esperado, as MOOF das doenças infecciosas foram as mais observadas.
3. Manifestações orais e orofaríngeas de anomalias de desenvolvimento, doenças autoimunes e neoplasias benignas foram pouco frequentes.
4. Indivíduos do gênero masculino, solteiros, leucodermas, na quinta e sexta décadas de vida, com nível de escolaridade até o 9º ano do ensino fundamental apresentaram maior frequência de MOOF.
5. Amígdala palatina, palato duro, língua e palato mole foram os subsítios orais e orofaríngeos mais observados, por serem acometidos pelas doenças mais frequentes: candidíase, amigdalite aguda, faringite aguda, PCM, LTA e CCE.
6. As doenças com MOOF com maior tempo de evolução até a primeira consulta médica foram doenças infecciosas granulomatosas, doenças autoimunes e neoplasia maligna, justificada pelo caráter crônico e insidioso das mesmas.
7. Em relação às doenças infecciosas, manifestações localizadas apenas na cavidade oral ou na cavidade oral e orofaringe simultaneamente, no lábio superior, nas mucosas gengivais superior e inferior, no palato mole, nos pilares amigdalianos anterior e posterior e na parede posterior de faringe em indivíduos do gênero masculino, não leucodermas, com menor de escolaridade, assintomáticos ou com disfagia sugerem a hipótese diagnóstica de doença infecciosa granulomatosas.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Doenças que afetam a cavidade oral e orofaringe são objetos de estudo de várias áreas das ciências da saúde, como odontologia, otorrinolaringologia, dermatologia, e, por esta razão, os temas relacionados às manifestações nestes sítios anatômicos são estudados de forma fragmentada. Estudos sobre a prevalência geral das MOOF são escassos e os levantamentos epidemiológicos são frequentemente realizados para grupos específicos de doenças e, em sua maioria, realizados por Instituições Odontológicas. Acreditamos que a inclusão do exame da cavidade oral e da orofaringe no exame médico de rotina, assim como a utilização de ficha clínica padronizada possa, fornecer informações relevantes sobre manifestações clínicas nestes sítios anatômicos, que podem ser objeto de novos estudos clínico-epidemiológicos.

9 REFERÊNCIAS

AARESTRUP, F. et al. Oral manifestation of sporotrichosis in AIDS patients. **Oral Diseases**, v. 7, p. 134–136, 2001.

ABDELWAHED HUSSEIN, M. R. Non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity and maxillofacial region: a pathologist viewpoint. **Expert review of hematology**, v. 11, n. 9, p. 737–748, set. 2018.

ABDUL-AZIZ, D.; ADIL, E. Ranula excision. **Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 26, n. 1, p. 21–27, mar. 2015.

AGAIMY, A. et al. Head and Neck Kaposi Sarcoma: Clinicopathological Analysis of 11 Cases. **Head and Neck Pathology**, v. 12, n. 4, p. 511–516, dez. 2018.

ALLON, I. et al. Re-evaluation of common paradigms regarding the clinical appearance of oral mucosal malignancies. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 42, n. 9, p. 670–675, out. 2013.

ALMEIDA, T. F. A. et al. Exclusive Primary Lesion of Oral Leishmaniasis with Immunohistochemical Diagnosis. **Head and Neck Pathology**, v. 10, n. 4, p. 533–537, dez. 2016.

ALMEIDA-PAES, R. et al. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: Sporothrix brasiliensis Is Associated with Atypical Clinical Presentations. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, p. e3094, 18 set. 2014.

AMARAL, S. DE M. et al. Prevalence of oral and maxillofacial diseases diagnosed in an Oral Medicine service during a 7-year period. **J Oral Diag [online]**, v. 1, n. e2, p. 41–46, jun. 2016.

ANDRADE, F. A.; SANTOS, P. S. S.; FREITAS, R. R. Manifestações bucais em paciente com leucemia mielóide aguda (LMA). **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, v. 53, n. 2, p. 85–87, 2008.

ANJOS, L. M. M. et al. Streptococcal acute pharyngitis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 4, p. 409–413, ago. 2014.

ARANTES, T. D. et al. Paracoccidioides brasiliensis AND Paracoccidioides lutzii, A SECRET LOVE AFFAIR. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. suppl 19, p. 25–30, set. 2015.

ARAUJO, M. A. L. et al. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. **BMC public health**, v. 13, p. 206, 7 mar. 2013.

ARDUINO, P. G. Oral Complications of Dermatologic Disorders. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**, v. 25, n. 2, p. 221–228, set. 2017.

ARMITAGE, G. C.; CULLINAN, M. P. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. **Periodontology** 2000, v. 53, n. 1, p. 12–27, 2010.

ARMITAGE, G. C.; CULLINAN, M. P.; SEYMOUR, G. J. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. **Periodontology** 2000, v. 53, n. 1, p. 7–11, jun. 2010.

ASKINYTE, D.; MATULIONYTE, R.; RIMKEVICIUS, A. Oral manifestations of HIV disease: A review. **Stomatologija**, v. 17, n. 1, p. 21–28, 2015.

AVELAR, R. L. et al. Granuloma piogênico oral: um estudo epidemiológico de 191 casos. **RGO**, v. 56, n. 2, p. 131–135, jun. 2008.

AZENHA, M. R. et al. A retrospective study of oral manifestations in patients with paracoccidioidomycosis. **Brazilian Dental Journal**, v. 23, n. 6, p. 753–757, 2012.

AZEVEDO, A. L. . Oral manifestations of disseminated sporotrichosis in a patient with AIDS. **J Am Acad Dermatol**, v. 62, n. 3, Supplement 1, p. AB83, 1 mar. 2010.

BABU, A. et al. Oral manifestations of patients with leprosy: A disease, actually infectious but not always, still a stigma in society. **Egyptian Journal of Dermatology and Venerology**, v. 35, n. 1, p. 37–45, 2015.

BAGAN, J.; SARRION, G.; JIMENEZ, Y. Oral cancer: Clinical features. **Oral Oncology**, v. 46, n. 6, p. 414–417, jun. 2010.

BALABAN, R. **Conhecimento dos médicos pediatras com relação à saúde bucal infantil**. Dissertação—Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2011.

BALASUBRAMANIAM, R.; KUPERSTEIN, A. S.; STOOPLER, E. T. Update on Oral Herpes Virus Infections. **Dental Clinics of North America**, v. 58, n. 2, p. 265–280, abr. 2014.

BARNES, L. et al. **World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology & Genetics of Head and Neck Tumours**. Lyon: IARC Press, 2005.

BELLISSIMO-RODRIGUES, F. et al. Endemic paracoccidioidomycosis: relationship between clinical presentation and patients' demographic features. **Medical Mycology**, v. 51, n. 3, p. 313–318, abr. 2013.

BERGQUIST, R. Parasitic infections affecting the oral cavity. **Periodontology** 2000, v. 49, n. 1, p. 96–105, fev. 2009.

BERTOJA, I. C. et al. Prevalência de lesões bucais diagnosticadas pelo Laboratório de Histopatologia do UnicenP. **RSBO**, v. 4, n. 2, p. 40–46, 2007.

BODHADE, A. S.; GANVIR, S. M.; HAZAREY, V. K. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. **Journal of Oral Science**, v. 53, n. 2, p. 203–211, 2011.

BOMMANAVAR, S. et al. Leprosy of the hard palate: A rare case report. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 22, n. 4, p. 121–125, 2018.

BRISTOW, C. C. et al. Use of oral fluid with a rapid treponemal test for syphilis evaluation: **Sexually Transmitted Diseases**, v. 45, n. 9, p. e64–e67, mar. 2018.

BUGSHAN, A.; FARAG, A. M.; DESAI, B. Oral Complications of Systemic Bacterial and Fungal Infections. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**, v. 25, n. 2, p. 209–220, set. 2017.

CARVALHO, C. H. P. DE et al. Estudo epidemiológico das doenças dermatológicas imunologicamente mediadas na cavidade oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p. 905–909, out. 2011.

CARVALHOSA, A. A. DE et al. Paracoccidioidomycosis prevalence in a public laboratory of the Brazilian unified health system. **J Oral Diag [online]**, v. 1, n. e17, p. 31–35, 2016.

CASTILLO, K. A. et al. Levantamento Epidemiológico do Câncer Bucal: casuística de 30 anos. **Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre**, v. 53, n. 2, p. 19–23, ago. 2012.

CATON, J. G. et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. **Journal of Periodontology**, v. 89, p. S1–S8, jun. 2018.

CONWAY, D. I. et al. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. **International Journal of Cancer**, v. 122, n. 12, p. 2811–2819, 15 jun. 2008.

COSTA, D. C. S. DA et al. Oral Manifestations in the American Tegumentary Leishmaniasis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, p. e109790, 11 nov. 2014.

COURA, J. R. Doenças produzidas por protozoários. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 746–760.

CUMMINGS, C. W. (ED.). Physiology of the Oral Cavity. In: **Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005a. v. 2p. 1409–1436.

CUMMINGS, C. W. (ED.). Benign tumours and tumour-like lesions of the oral cavity. In: **Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005b. v. 2p. 1571–1577.

CUNHA, F. et al. Oral lesions diagnosed in a public oral pathology laboratory. **Rev Gaúcha Odontol**, v. 61, n. 4, p. 595–601, dez. 2013a.

CUNHA, M. L. et al. Faringotonsilites Agudas - revisão de literatura. **Revista Uningá Review**, v. 16, n. 1, p. 9–11, 2013b.

DA COSTA, A. D. et al. Voice disorders in residual paracoccidioidomycosis in upper airways and digestive tract. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 34, n. 3, p. 180–184, jul. 2017.

DA MOTTA, L. R. et al. Syphilis prevalence and risk factors among young men presenting to the Brazilian Army in 2016: Results from a national survey. **Medicine**, v. 97, n. 47, p. e13309, nov. 2018.

DAHLÉN, G. Bacterial infections of the oral mucosa. **Periodontology 2000**, v. 49, n. 1, p. 13–38, fev. 2009.

DE ABREU E SILVA, M. À. et al. Important aspects of oral paracoccidioidomycosis-a literature review. **Mycoses**, v. 56, n. 3, p. 189–199, maio 2013.

DE ARRUDA, J. A. A. et al. A multicentre study of oral paracoccidioidomycosis: Analysis of 320 cases and literature review. **Oral Diseases**, v. 24, n. 8, p. 1492–1502, nov. 2018.

DE FARIA, P. R. et al. Clinical presentation of patients with oral squamous cell carcinoma when first seen by dentists or physicians in a teaching hospital in Brazil. **Clin Oral Invest**, v. 7, p. 46–51, 2003.

DE MATOS, L. L.; MIRANDA, G. A.; CERNEA, C. R. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 5, p. 554–567, set. 2015.

DE PAULO, L. F. B. et al. Oral Manifestations of Secondary Syphilis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 35, p. 40–42, jun. 2015.

DEDIVITIS, R. A. et al. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 1, p. 35–40, jan. 2004.

DELBONI NUNES, N. E. et al. Paracoccidioidomycosis: epidemiological and clinical aspects in 546 cases studied in the State of Espírito Santo, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 3, p. 836–844, 7 set. 2017.

DENTINO, A. et al. Principles of periodontology. **Periodontology 2000**, v. 61, n. 1, p. 16–53, fev. 2013.

DIAS NETO, B.; MEDRADO, A. P.; REIS, S. R. A. Levantamento epidemiológicos dos diagnósticos histopatológicos de um Centro de Referência em patologia bucomaxilofacial em um período de 10 anos. **Revista Bahiana de Odontologia**, v. 3, n. 1, p. 3–15, 3 dez. 2012.

DIEBOLD, S.; OVERBECK, M. Soft Tissue Disorders of the Mouth. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 37, n. 1, p. 55–68, fev. 2019.

DOGRA, S. S.; CHANDER, B.; KRISHNA, M. Tuberculosis of oral cavity: a series of one primary and three secondary cases. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, v. 65, n. 3, p. 275–279, jul. 2013.

DUTRA, K. L. et al. Incidence of reactive hyperplastic lesions in the oral cavity: a 10 year retrospective study in Santa Catarina, Brazil. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, n. article in press, abr. 2018a.

DUTRA, L. M. et al. Oral paracoccidioidomycosis in a single-center retrospective analysis from a Brazilian southeastern population. **Journal of Infection and Public Health**, v. 11, n. 4, p. 530–533, jul. 2018b.

EDENS, M. H.; KHALED, Y.; Napeñas, J. J. Introduction to Oral Manifestations of Systemic Diseases. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**, v. 25, n. 2, p. 85–92, set. 2017.

ESPINOZA, I. et al. Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 32, n. 10, p. 571–575, nov. 2003.

FAIOLLA, R. C. L. et al. Histoplasmosis in immunocompetent individuals living in an endemic area in the Brazilian Southeast. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 4, p. 461–465, jul. 2013.

FATAHZADEH, M. Oral Manifestations of Viral Infections. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**, v. 25, n. 2, p. 163–170, set. 2017.

FAVA, S. C.; NETTO, C. F. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 40, n. 3, p. 155–164, jun. 1998.

FERREIRA, C. M. S. D. et al. Linfoma não-Hodgkin de células T envolvendo a cavidade oral em paciente com o vírus da imunodeficiência humana positivo. Relato de caso*. **Rev Bras Clin Med**, v. 11, n. 3, p. 300–2, 2013.

FERREIRA, O. G. et al. Oral histoplasmosis in Brazil. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 93, n. 6, p. 654–659, jun. 2002.

FILHO, F. A.; MOREIRA, J. . S. Anatomia, Embriologia e Fisiologia da Faringe. In: **Tratado de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. v. 1p. 379–403.

FOLK, G. A.; NELSON, B. L. Oral Histoplasmosis. **Head and Neck Pathology**, v. 11, n. 4, p. 513–516, dez. 2017.

FONTES, P. C. et al. Sporotrichosis in an HIV-positive man with oral lesions: a case report. **Acta cytologica**, v. 51, n. 4, p. 648–650, ago. 2007.

FREGNANI, E. R. **Avaliação epidemiológica de 8.875 diagnósticos histopatológicos orais realizados pelo Serviço de Diagnóstico Oral da Disciplina de Patologia Bucal da FOP/UNICAMP em um período de 32 anos.** Dissertação—Piracicaba: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA, 2003.

FREITAS, D. F. S. et al. Sporotrichosis in HIV-infected patients: report of 21 cases of endemic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. **Medical Mycology**, v. 50, n. 2, p. 170–178, fev. 2012.

GARDNER, E.; DONALD, J. G.; RONAN, O. R. Boca, Língua e Dentes. In: **Anatomia- Estudo regional do Corpo Humano**. 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1988a. p. 705–729.

GARDNER, E.; DONALD, J. G.; RONAN, O. R. Faringe e Laringe. In: **Anatomia- Estudo regional do Corpo Humano**. 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1988b. p. 730–750.

GOIATO, M. C. et al. Lesões Orais Provocadas Pelo Uso de Próteses Removíveis. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 5, n. 1, p. 85–90, 2005.

HAGE, C. et al. Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 36, n. 05, p. 729–745, 23 set. 2015.

HASSAWI, B. A.; ALI, E.; SUBHE, N. Tumors and Tumor like lesions of the Oral Cavity A Study of 303 Cases. **Tikrit Medical Journal**, v. 16, n. 1, p. 177–183, 2010.

HERRERA, D. et al. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions: Dd56II Joint EFP-AAP Workshop. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, p. S78–S94, jun. 2018.

HERTEL, M. et al. Oral Syphilis: A Series of 5 Cases. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 2, p. 338–345, fev. 2014.

HODGSON, T.; RACHANIS, C. Oral fungal and bacterial infections in HIV-infected individuals: an overview in Africa. **Oral Diseases**, v. 8, n. s2, p. 80–87, jul. 2002.

HOFF, K.; SILVA, S. O. DA; CARLI, J. P. D. Levantamento epidemiológico das lesões bucais nos pacientes atendidos nas clínicas da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo. **Revista da Faculdade de Odontologia - UPF**, v. 20, n. 3, p. 319–324, 18 maio 2016.

HUBER, M. A.; TANTIWONGKOSI, B. Oral and Oropharyngeal Cancer. **Medical Clinics of North America**, v. 98, n. 6, p. 1299–1321, nov. 2014.

IARC. **A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia**. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlasoral_list.php?cat=H4&lang=1>. Acesso em: 14 out. 2019.

ILEA, A. et al. Human papillomavirus infection in the oromaxillofacial area: Clinical anatomy and histological considerations: Human Papillomavirus Infection. **Clinical Anatomy**, v. 28, n. 8, p. 1002–1007, nov. 2015.

INCA. **TNM: classificação de tumores malignos**. 7. ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Prevenção e Vigilância, 2012.

INCA. **Estimativa 2018- Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância, 2017. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2019.

JULIASSE, L. E. R. et al. Cisto linfoepitelial oral: relato de quatro casos e revisão de 119 casos apresentados na literatura. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 2, p. 129–134, abr. 2010.

KAKISI, O. K. et al. Tuberculosis of the oral cavity: a systematic review. **European Journal of Oral Sciences**, v. 118, n. 2, p. 103–109, 2010.

KELNER, N. et al. Analysis of nonspecific oral mucosal and dermal lesions suggestive of syphilis: a report of 6 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 117, n. 1, p. 1–7, jan. 2014.

KNIEST, G. et al. Frequência das lesões bucais diagnosticadas no Centro de Especialidades Odontológicas de Tubarão (SC). **RSBO**, v. 8, n. 1, p. 13–18, 2010.

LACAZ, C. S. Esporotricose e outras Micoses Gomosas. In: **Tratado de micologia médica Lacaz**. 9. ed. São Paulo: Savier, 2002. p. 479–487.

LAUDENBACH, J. M.; SIMON, Z. Common Dental and Periodontal Diseases. **Medical Clinics of North America**, v. 98, n. 6, p. 1239–1260, nov. 2014.

LEÃO, J. C.; GUEIROS, L. A.; PORTER, S. R. Oral manifestations of syphilis. **Clinics**, v. 61, n. 2, p. 161–166, abr. 2006.

LEUCI, S. et al. Oral Syphilis: a retrospective analysis of 12 cases and a review of the literature. **Oral Diseases**, v. 19, n. 8, p. 738–746, nov. 2013.

MACÊDO-SALES, P. A. et al. Domestic feline contribution in the transmission of Sporothrix in Rio de Janeiro State, Brazil: a comparison between infected and non-infected populations. **BMC Veterinary Research**, v. 14, n. 1, p. 19–29, dez. 2018.

MADANI, F. M.; KUPERSTEIN, A. S. Normal Variations of Oral Anatomy and Common Oral Soft Tissue Lesions. **Medical Clinics of North America**, v. 98, n. 6, p. 1281–1298, nov. 2014.

MARCONDES, T. T. et al. Epidemiological survey of mouth diseases: a ten-year casuistry. **Arch Health Invest**, v. 2, n. 3, p. 15–20, 2013.

MIGNOGNA, M. et al. Mucosal leishmaniasis with primary oral involvement: a case series and a review of the literature. **Oral Diseases**, v. 21, n. 1, p. e70–e78, jan. 2015.

MIGNOGNA, M. D. et al. Oral tuberculosis: a clinical evaluation of 42 cases. **Oral diseases**, v. 6, n. 1, p. 25–30, jan. 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Controle da Hanseníase na Atenção Básica: guia prático para profissionais da equipe de saúde da família**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica; elaboração de Maria Bernadete Moreira e Milton Menezes da Costa Neto, 2001. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hanseniase_atencao.pdf>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ficha de investigação. Sífilis Adquirida**. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2010. Disponível em: <<http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/ficha-sifilis-adquirida/>>. Acesso em: 18 jan. 2019

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2011. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **SB Brasil 2010. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_nacional_saude_bucal.pdf>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública- manual técnico operacional [recurso eletrônico]**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis, 2016. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseniase-4fev16-web.pdf>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sífilis 2017: boletim epidemiológico**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2017a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>>. Acesso em: 26 out. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Leishmaniose tegumentar americana - casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação**, 2017b. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/ltabr.def>>. Acesso em: 25 out. 2018

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hanseníase-boletim Epidemiológico**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018a. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseníase-publicacao.pdf>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Panorama da tuberculose no Brasil: diagnóstico situacional a partir de indicadores epidemiológicos e operacionais [recurso eletrônico]**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2018b. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tuberculose_brasil_indicadores_epidemiologicos_operacionais.pdf>.

MIRANDA, C. et al. Oropharyngeal histoplasmosis: The diagnosis lies in the biopsy. **IDCases**, v. 11, p. 33–35, 2018.

MIZIARA, I. D. Tuberculosis affecting the oral cavity in Brazilian HIV-infected patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 100, n. 2, p. 179–182, ago. 2005.

MORAIS, S. et al. AMIGDALITE ESTREPTOCÓCICA. **Acta Med Port.**, v. 22, p. 773–778, 2009.

MOREIRA, A. R. O. et al. Levantamento epidemiológico das doenças epiteliais da região bucomaxilofacial: casuística de 20 anos. **Rev Gaúcha Odontol.**, v. 59, n. 1, p. 65–70, 2011.

MORGADO DE ABREU, M. A. M. et al. The oral mucosa in paucibacillary leprosy: a clinical and histopathological study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 103, n. 5, p. e48–e52, maio 2007.

MORO, J. DA S. et al. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. **Einstein (São Paulo)**, v. 16, n. 2, p. 1–5, 7 jun. 2018.

MOTA DE ALMEIDA, F. J. et al. A case of disseminated histoplasmosis diagnosed after oral presentation in an old HIV-negative patient in Sweden. **Gerodontology**, v. 32, n. 3, p. 234–236, set. 2015.

MUJICA, V.; RIVERA, H.; CARRERO, M. Prevalence of oral soft tissue lesions in an elderly venezuelan population. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v. 13, n. 5, p. e2 70-74, 2008.

NAIK, V. et al. Leprosy Specific Orofacial Aspects. **Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology**, v. 23, p. 216–220, jul. 2011.

NASSIF, P. W. et al. Clinical, laboratory, and therapeutic characteristics of American tegumentary leishmaniasis in the 15th State Health Division, Northwest Paraná State, Southern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 593–601, out. 2016.

NETTER, F. . **Atlas de Anatomia Humana**. 2. ed. Porto Alegre/RS: Artmed, 2000.

NEVILLE, B. W. et al. Distúrbios hematológicos. In: **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009a. p. 573–614.

NEVILLE, B. W. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009.

NEVILLE, B. W. et al. Defeitos de desenvolvimento da região bucal e maxilofacial. In: **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009b. p. 1–39.

NEVILLE, B. W. et al. Infecções bacterianas. In: **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009c. p. 181–212.

NEVILLE, B. W. et al. Doenças dermatológicas- Doenças mediadas imunologicamente e suas avaliações. In: **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009d. p. 766–818.

NEVILLE, B. W. et al. Doenças alérgicas e imunológicas. In: **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2009e. p. 331–362.

NEVILLE, B. W. et al. Patologia epitelial. In: **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009f. p. 363–454.

NEVILLE, B. W. et al. Patologia das glândulas salivares. In: **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009g. p. 455–508.

NEVILLE, B. W. et al. Tumores dos tecidos moles. In: **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009h. p. 509–555.

NG, K. H.; SIAR, C. H. Review of oral histoplasmosis in Malaysians. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 81, n. 3, p. 303–307, mar. 1996.

NOKTA, M. Oral manifestations associated with HIV infection. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 5, n. 1, p. 5–12, fev. 2008.

OLIVEIRA, A. G. L. et al. Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 128, n. 1, p. 36–40, out. 2013.

OLIVEIRA, M. M. E. et al. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. **Mycopathologia**, v. 172, n. 4, p. 257–267, out. 2011.

OROFINO-COSTA, R. et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 5, p. 606–620, out. 2017.

PALMEIRO, M. R. et al. Gingival leishmaniasis in an HIV-negative patient. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 104, n. 6, p. e12–e16, dez. 2007.

PALMEIRO, M. R. et al. Comparative study of the in situ immune response in oral and nasal mucosal leishmaniasis: In situ immune response in mucosal leishmaniasis. **Parasite Immunology**, v. 34, n. 1, p. 23–31, jan. 2012.

PEIXOTO, R. F. Oral lymphoepithelial cyst in lateral surface of the tongue: case report. **Odontol. Clín.-Cient.**, v. 9, n. 3, p. 275–277, 2010.

PIRES, F. R. et al. Clinicopathologic features, microvessel density, and immunohistochemical expression of ICAM-1 and VEGF in 15 cases of secondary syphilis with oral manifestations. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 121, n. 3, p. 274–281, mar. 2016.

POPESCU, M. R. et al. Morphological aspects in tuberculosis of oral cavity - our experience and a review of the literature attempt. **Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie**, v. 56, n. 3, p. 967–987, 2015.

PORTER, S. R.; MERCADANTE, V.; FEDELE, S. Oral manifestations of systemic disease. **Bdj**, v. 223, p. 683–691, 10 nov. 2017.

QUEIROZ, S. I. M. L. et al. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 3, p. 341–346, jun. 2018.

RAMÍREZ-AMADOR, V. et al. Clinical Spectrum of Oral Secondary Syphilis in HIV-Infected Patients. **Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 2013, p. 1–8, 2013.

REICHART, P. Facial and oral manifestations in leprosy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 41, n. 3, p. 385–399, mar. 1976.

REIS, J. G. C. et al. Factors Associated with Clinical and Topographical Features of Laryngeal Tuberculosis. **PLOS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0153450, 14 abr. 2016.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. A classification of leprosy for research purposes. **Leprosy review**, v. 33, p. 119, 1962.

ROCHA, D. A. P. Oral Benign Neoplasias: Epidemiological Study – 21 years (1982-2002). **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 18, n. 1, p. 53–60, 2006.

ROCHA, M. M.; SEVERO, L. C. Histoplasmose disseminada em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA): estudo de 25 casos. **Revista**

do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 36, n. 2, p. 167–170, abr. 1994.

RODRIGUES, G. et al. The oral cavity in leprosy: what clinicians need to know. **Oral Diseases**, v. 23, n. 6, p. 749–756, set. 2017.

RODRÍGUEZ-ARCHILLA, A.; RAISSOUNI, T. Estudio clínico de 200 pacientes con estomatitis aftosa recorrente. **Gac Med Mex**, v. 154, n. 2, p. 165–171, 11 abr. 2018.

RUAS, A. C. N. et al. Vocal quality of patients treated for laryngeal tuberculosis, before and after speech therapy. **The Journal of laryngology and otology**, v. 124, n. 11, p. 1153–1157, nov. 2010.

RUSSELL, M. D.; RUSSELL, M. S. Urgent Infections of the Head and Neck. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 6, p. 1109–1120, nov. 2018.

SAHAF, R. et al. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological study. **Pakistan oral & Dental Journal**, v. 37, n. 1, p. 49–54, 2017.

SAMARANAYAKE, L. P.; KEUNG LEUNG, W.; JIN, L. Oral mucosal fungal infections. **Periodontology 2000**, v. 49, n. 1, p. 39–59, fev. 2009.

SANKAR, V.; NOUJEIM, M. Oral Manifestations of Autoimmune and Connective Tissue Disorders. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**, v. 25, n. 2, p. 113–126, set. 2017.

SANTOS, M. M. M. C. S. et al. Estudo retrospectivo das lesões bucais na clínica de Estomatologia da Universidade Paulista (UNIP). **J Health Sci Inst**, v. 31, n. 3, p. 248–53, 2013.

SCHEEL, C. M. et al. Development of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in Clinical Samples. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 2, p. 483–488, 1 fev. 2014.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. **Boletim Epidemiológico Esporotricose 001/2018. Vigilância e cenário epidemiológico: esporotricose no estado do RJ**. Rio de Janeiro: Secretaria de estado de saúde do Rio de Janeiro. Subsecretaria de Vigilância em Saúde. Superintendência de Vigilância Epidemiológica e Ambiental. Coordenação de Vigilância Epidemiológica, 2018. Disponível em: <<http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=mgfY3RQJk ek%3d>>. Acesso em: 14 jan. 2019.

SELWITZ, R. H.; ISMAIL, A. I.; PITTS, N. B. Dental caries. **Lancet (London, England)**, v. 369, n. 9555, p. 51–59, 6 jan. 2007.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 715–740, 12 jul. 2017.

SHITARA, P. P. L. **A PERCEPÇÃO DOS MÉDICOS DO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA EM RELAÇÃO À IMPORTÂNCIA DA SAÚDE ORAL.** Monografia—Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba, 2008.

SIH, T. **VI Manual de otorrinolaringologia pediátrica da IAPO-Faringotonsilites agudas.** Sao Paulo: IAPO International Association of pediatric Otorhinolaryngology, 2007. Disponível em: <<http://www.iapo.org.br/novo/secao.asp?s=47>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

SILK, H. Diseases of the Mouth. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 41, n. 1, p. 75–90, mar. 2014.

SIMÓN-SORO, A.; MIRA, A. Solving the etiology of dental caries. **Trends in Microbiology**, v. 23, n. 2, p. 76–82, fev. 2015.

SIQUEIRA, C. S. et al. Diagnostic approaches in unsuspected oral lesions of syphilis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 43, n. 12, p. 1436–1440, dez. 2014.

SOUZA, F. V. Epidemiologia das lesões na mucosa oral encontradas em clínica- escola de odontologia. **Revista Unimontes Científica**, v. 19, n. 1, p. 61–69, 2017.

STOOPLER, E. T.; SOLLECITO, T. P. Oral Mucosal Diseases. **Medical Clinics of North America**, v. 98, n. 6, p. 1323–1352, nov. 2014.

TELLES, D. R.; KARKI, N.; MARSHALL, M. W. Oral Fungal Infections. **Dental Clinics of North America**, v. 61, n. 2, p. 319–349, abr. 2017.

TELLES, E.; PASCHEL, T. Who Is Black, White, or Mixed Race? How Skin Color, Status, and Nation Shape Racial Classification in Latin America. **American Journal of Sociology**, v. 120, n. 3, p. 864–907, nov. 2014.

TRINDADE, A. H. et al. Oral paracoccidioidomycosis: Retrospective analysis of 55 Brazilian patients. **Mycoses**, v. 60, n. 8, p. 521–525, ago. 2017.

VALLABHANENI, S. et al. The Global Burden of Fungal Diseases. **Infectious disease clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 1–11, mar. 2016.

VIEIRA, V. G. et al. Prevalência das alterações da normalidade e lesões da mucosa bucal em pacientes atendidos nas clínicas integradas de atenção primária (CIAPS) da Faculdade de Odontologia da UFMG. **Arquivos em Odontologia**, v. 42, n. 4, p. 260–268, 2006.

WATSON, D. L. et al. Behavioral characteristics and their association with syphilis seroprevalence among a cohort of young Black men who have sex with men. **International journal of STD & AIDS**, p. 956462418816449, 8 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2018.** Geneva: World health Organization, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Oral Cancer**. Disponível em: <<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/oral-cancer/en/>>. Acesso em: 14 jan. 2019.

YU, X.; ZHENG, H. Syphilitic Chancre of the Lips Transmitted by Kissing: A Case Report and Review of the Literature. **Medicine**, v. 95, n. 14, p. e3303, abr. 2016.

ZINI, A.; CZERNINSKI, R.; SGAN-COHEN, H. D. Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites: Oral cancer over four decades. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 39, n. 4, p. 299–305, 16 dez. 2009.