



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM ODONTOLOGIA E SAÚDE**



**ROSÂNGELA GÓES RABELO**

**AgNOR EM CÉLULAS DA MUCOSA BUCAL DE DEPENDENTES  
QUÍMICOS DE *CRACK* E COCAÍNA: ESTUDO TRANSVERSAL**

Salvador  
2019

**ROSÂNGELA GÓES RABELO**

**AgNOR EM CÉLULAS DA MUCOSA BUCAL DE DEPENDENTES  
QUÍMICOS DE *CRACK* E COCAÍNA: ESTUDO TRANSVERSAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Jean Nunes dos Santos

Salvador  
2019

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Rabelo, Rosangela Góes

AgNOR em células da mucosa bucal de dependentes químicos de crack e cocaína: estudo transversal. / [Manuscrito]. - Salvador, 2019.

69f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Jean Nunes dos Santos.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde, Salvador, 2019.

1. Mucosa Bucal. 2. Cocaína e crack. 3. Proliferação celular. 4. Citologia. 5. AgNOR. I. Santos, Jean Nunes dos. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde. III. Título

CDD – 617.6 21. ed.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
ODONTOLOGIA E SAÚDE**

**TERMO DE APROVAÇÃO**

**C.D. ROSÂNGELA GÓES RABELO**

**“AgNOR EM CÉLULAS DA MUCOSA BUCAL DE DEPENDENTES  
QUÍMICOS DE CRACK E COCAÍNA: ESTUDO TRANSVERSAL”**

**BANCA EXAMINADORA:**

**Prof. Dr. Jean Nunes dos Santos (Orientador)**

Professor da Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Odontologia

**Profa. Dra. Patrícia Ramos Cury (Examinador Interno)**

Professora da Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Odontologia

**Profa. Dra. Maria Isabel Pereira Vianna (Examinador Interno)**

Professora da Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Medicina

**Prof. Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo (Examinador Externo)**

Professor da Universidade Federal da Bahia - ICS

**Prof. Dr. Urbino da Rocha Tunes (Examinador Externo)**

Professor da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

## AGRADECIMENTOS

A Deus,  
A quem sigo sem dúvidas de sua presença em minha vida.

A meus pais, Josefa Teles Góes e Jose Gomes Rabelo (*in memoriam*),  
Serei sempre grata pela oportunidade da vida e pelos ensinamentos da ética e da resiliência para viver adversidades, desafios, e continuar seguindo em frente.

A Paulo Joary,  
Amor e parceiro de longa data, que, mesmo nos momentos em que tive dúvidas, sempre me encorajou a ir em frente, sinalizando, com seu exemplo, o que realmente tem valia na vida.

A meus irmãos, sobrinhos, e a minhas filhas,  
Pela oportunidade de crescimento humano que a vida nos dá, entendendo que a família é uma oportunidade para o desenvolvimento de pessoas, com divergências e concordâncias, mas num espaço de amor.

Ao Prof. Dr. Jean Nunes, orientador deste trabalho, agradeço pelos ensinamentos e pela oportunidade de convivência.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Patrícia Cury pela atenção e ensinamentos

Aos pacientes, razão do nosso trabalho.

A todos os professores que a vida me presenteou e que foram responsáveis por minha formação. Muita gratidão.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Fernanda Visioli,  
Docente coordenadora do Laboratório de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela parceria e pelo conhecimento científico que viabilizaram nossa pesquisa.

Ao doutorando Artur Pias Salgueiro,  
Pela colaboração junto ao laboratório de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia, pelo apoio, pela infraestrutura e pela colaboração de seus professores, pesquisadores e funcionários.

Aos colegas da Clínica Integrada,  
Pelo companheirismo nesta caminhada, em especial a Maria da Graça Alonso Oliveira

A colega Nara Araújo pela solidariedade sempre demonstrada.

Aos colegas do Doutorado,  
Pela convivência harmoniosa e pela oportunidade de assistir ao crescimento pessoal e intelectual de ex-aluno que se torna colega e, em alguns momentos, meu professor.

A meus alunos da Graduação,  
Estímulo permanente nesta caminhada, pois as dificuldades existem, mas devemos buscar os bons caminhos, acreditando sempre na melhor construção.

Enfim, muito obrigada a todos que possibilitaram esta experiência enriquecedora e gratificante.

*Prefiro ser essa metamorfose ambulante do que ter  
aquela velha opinião formada sobre tudo.*

Raul Seixas

RABELO, Rosangela Góes. **AgNOR em células da mucosa bucal de dependentes químicos de crack e cocaína**: estudo transversal. 69 f. il. Tese (Doutorado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.

## RESUMO

O consumo de drogas ilícitas é um grave problema mundial de saúde pública, gerando agravos sistêmicos relevantes, dentre os quais as neoplasias. Biomarcadores como AgNOR podem possibilitar a identificação de alterações celulares, diagnóstico e prognóstico de lesões orais. O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a atividade proliferativa das células epiteliais orais em dependentes químicos de crack e (ou) cocaína e em não dependentes, usando a coloração das regiões organizadoras nucleolares (NORs) através da impregnação pela prata (AgNOR). A amostra foi composta por 88 indivíduos (com idade  $\geq 16$  anos) do sexo masculino, distribuídos em dois grupos; um com 44 indivíduos usuários de crack e (ou) cocaína, assistidos por instituições de apoio a químico-dependentes (DQ), e outro com 44 voluntários não usuários de crack e (ou) cocaína (NDQ), todos atendidos na disciplina Clínica Integrada da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Os participantes responderam a um questionário semiestruturado sobre saúde geral e dependência de drogas. Foi realizada citologia esfoliativa da mucosa jugal clinicamente íntegra e esfregaços em lâminas, as quais foram processadas e coradas pela técnica do AgNOR. A contagem das AgNORs foi realizada por um único examinador treinado. A média de AgNORs foi significativamente menor no grupo de dependentes do que no grupo dos não dependentes ( $p=0,04$ ), bem como a porcentagem de células com 3 ou 4 AgNOR/núcleo ( $p_{\text{AgNOR}} > 3$  e  $>4$ ) ( $p \leq 0,02$ ). Pode-se concluir, dentro dos limites deste estudo, que o uso de crack e (ou) cocaína reduziu a atividade proliferativa das células epiteliais orais.

**Palavras-chave:** Mucosa bucal. Cocaína e crack. Proliferação celular. Citologia. AgNOR.



RABELO, Rosângela Góes. *AgNOR in oral mucosa cells from crack and cocaine drug addicts: cross-sectional study*. 69 s. il. Thesis (Doutorado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.

## ABSTRACT

The consumption of illicit drugs represents a worldwide important public health problem, causing relevant systemic diseases, including neoplasms. Biomarkers, such as AgNOR, may enable the identification of cellular alterations, diagnosis and prognosis of oral lesions. The aims of this study were to evaluate and to compare the proliferative activity of oral epithelial cells from crack-cocaine addicted and non-addicted health (controls) persons using nucleolar organizer regions (NORs) silver impregnated staining (AgNOR). The sample was composed by 88 male subjects ( $\geq 16$  years old), divided in two groups: the first one with 44 crack and (or) cocaine users, assisted by chemically-dependent support institutions(DQ), and the other one with 44 non-users volunteers (NDQ), all attended at the Integrated Clinical discipline of the School of Dentistry of the Federal University of Bahia (UFBA). The participants answered a semistructured questionnaire about general health and drugs addiction. Clinically, intact exfoliative cytology of the chew mucosa and slide smears were obtain, processed and stained by the AgNOR technique. AgNORs were counted by a single trained examiner. The mean AgNORs was significantly lower in the crack-cocaine addicted group than in the non-addicted group ( $p = 0.04$ ), as also the percentage of cells with 3 or 4 AgNOR / nucleus ( $p_{\text{AgNOR} > 3 \text{ and } > 4} \leq 0.02$ ). It can be concluded, within the limitations of this study, that the use of crack and (or) cocaine reduced the proliferative activity of oral epithelial cells.

**Keywords:** Buccal Mucosa Cocaine and crack. Cell proliferation. Cytology. AgNOR.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgNOR	Argyrophilic proteins related to nucleolar organizer regions
CAPS-AD	Centro de Atenção Psicossocial para Álcool e Drogas – Aliança de Redução de Danos Fátima Cavalcanti – FMBA-UFBA
CETAD	Centro de Estudos e Terapia de Abusos de Drogas
CFM	Conselho Federal de Medicina
CRERA	Centro de Reabilitação e Restauração
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EGF	Epidermal growth factor
FIOCRUZ	Fundação Osvaldo Cruz
FMBA	Faculdade de Medicina da Bahia
ICICT	Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
IES	Instituto de Ensino Superior
LENAD II	Levantamento Nacional de Álcool e Drogas
NORs	Regiões Organizadoras Nucleares
p53	Fosfoproteína envolvida nos processos de crescimento celular, reparo e síntese do DNA, diferenciação celular e apoptose
pRb	Proteína Retinoblastoma
RNAr	Ácido Ribonucleico Ribossômico
SENAD	Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas
UNODOC	Nações Unidas sobre Drogas e Crime
USD	United Stated Dollar

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Presença de AgNOR em célula da mucosa jugal	38
<b>Figuras 2A e 2 B</b>	Média de AgNORs/núcleo (mAgNOR) e percentual de células com mais do que 1, 2, 3 e 4 AgNORs/núcleo (pAgNOR)	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Parâmetros utilizados para cálculo amostral	35
<b>Tabela 2</b>	Média de AgNORs/núcleo (mAgNORs) e percentual de células com mais do que 1, 2, 3 e 4 AgNORs /núcleo (pAgNOR)	40
<b>Tabela 3</b>	Comparação entre o grupo de usuários de drogas e o grupo de não usuários quanto a características sociodemográficas	42
<b>Tabela 4</b>	Comparação entre o grupo de usuários de drogas e o grupo de não usuários quanto ao uso de álcool, tabaco e hábitos higiênicos	43
<b>Tabela 5</b>	Análise dos indivíduos usuários de <i>crack</i> e (ou) cocaína quanto a tempo, forma e frequência de uso das drogas	44

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
	<b>2.1 ASPECTOS CONCEITUAIS E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS .....</b>	<b>14</b>
	<b>2.2 COCAÍNA e CRACK.....</b>	<b>18</b>
	<b>2.2.1 Uso de drogas como fator de risco para o câncer bucal.....</b>	<b>23</b>
	<b>2.3 AGNOR (ARGYROPHOLIC NUCLEOLAR ORGANIZER REGION).....</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>34</b>
4.1	PROCEDIMENTOS ÉTICOS, LEGAIS E DE BIOSSEGURANÇA.....	34
4.2	LOCAIS DA PESQUISA.....	34
4.3	DELINEAMENTO DA PESQUISA E AMOSTRA.....	34
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	35
4.5	CALIBRAÇÃO.....	35
<b>5</b>	<b>COLETA DE DADOS.....</b>	<b>36</b>
5.1	COLETA DAS CÉLULAS EPITELIAIS.....	36
5.2	PROCESSAMENTO DAS LÂMINAS.....	37
5.3	QUANTIFICAÇÃO.....	37
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>52</b>
	<b>APÊNDICES E ANEXOS .....</b>	<b>62</b>
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO.....</b>	<b>62</b>
	<b>APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO.....</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXO A – CERTIFICAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....</b>	<b>69</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O consumo de drogas ilícitas é um grave problema de saúde pública no mundo e também no Brasil, por acarretar aos usuários alterações sistêmicas, cognitivas, exclusão social e elevada taxa de morbimortalidade (ALVAREZ; GOMES; XAVIER, 2014; DUAİLBI; RIBEIRO; LARANJEIRA, 2008; MONTEIRO *et al.*, 2012). Alterações inflamatórias e sinais precoces de transformação maligna no epitélio da mucosa oral de usuários de drogas já foram descritas (ALBINI *et al.*, 2015; THIELE *et al.*, 2013; WOICEICHOSKI *et al.*, 2008). Adicionalmente, a cocaína e (ou) *crack*, em suas variadas formas de uso, induzem a quebra cromossômica, a proliferação e a morte de células da mucosa bucal (OLIVEIRA, 2015) e elevam o risco para o desenvolvimento de neoplasias como câncer de laringe e traqueobronquial (BARKSKY *et al.*, 1998; BEZMALINOVIC; GONZALEZ; FARR, 1988).

Estudos prévios, realizados por nosso grupo de pesquisa, avaliaram a presença de lesões de mucosa oral (LMOs) e de alterações celulares, como micronúcleos (MN), cariólise, cariorrexe e picnose em usuários de *crack* e cocaína, a partir de células esfoliadas da mucosa bucal desses indivíduos (OLIVEIRA, 2015). Além dos micronúcleos, observamos estudos que envolvem outros biomarcadores relacionados a alterações celulares em populações doentes e saudáveis, destacando-se entre eles, a técnica de impregnação das NORs (do inglês, *nucleolar organizer regions*) pela prata.

A técnica AgNOR (*argyrophilic nucleolar organizer region*) se baseia na ligação da prata às proteínas acídicas, não histônicas, associadas às *nucleolar organizer regions* (NORs), as quais, segundo alguns autores, podem estar associadas, principalmente, à proliferação celular (CROCKER; BOLDY; EGAN, 1989).

Muitos estudos relatam a utilização dessa técnica em células esfoliadas da mucosa bucal de usuários de cocaína e ou *crack* (BOHN *et al.*, 2011; SALGUEIRO, 2017; THIELE *et al.*, 2013) e de tabaco (SHARMA; SAXENA, 2012). A técnica também avalia os valores entre a área total de AgNOR e a área total do núcleo, correlacionando com a idade em indivíduos saudáveis (SELVI *et al.*, 2015), além disso auxilia no diagnóstico e prognóstico de neoplasias malignas (CANO *et al.*, 2002; CHOWDHRYA *et al.*, 2014; FILIPPIN *et al.*, 2006) e ainda possibilita a análise em experimentos com drogas terapêuticas (VIDIGAL; SILVA; VIDIGAL, 2011).

Diante dos riscos para os usuários de cocaína e (ou) *crack* apontados em estudos anteriores em relação à alteração celular e às neoplasias (BASTOS; BERTONI, 2014;

OLIVEIRA, 2015; WOYCEICHOSKI *et al.*, 2008), fica clara a necessidade de mais pesquisas sobre esse tema.

Apesar de todos os avanços no diagnóstico e, principalmente, na terapêutica, com técnicas cirúrgicas radicais, novas drogas quimioterápicas e radioterapia hiperfracionada e conformacional, o câncer na cavidade oral continua com um prognóstico desfavorável e altas taxas de mortalidade por conta do diagnóstico tardio (MONTORO *et al.*, 2008) .

O presente estudo pretende analisar a presença de NORs, coradas pela prata, em células esfoliadas da mucosa oral de dependentes químicos de cocaína e (ou) *crack*, tendo em vista ser esse um biomarcador de baixo custo e a técnica pouco invasiva (CROCKER; BOLDY; EGAN, 1989) possibilitando um conhecimento adicional ao apresentado pela literatura, a partir de uma população desassistida na cidade de Salvador, Bahia, Brasil.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ASPECTOS CONCEITUAIS E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Desde a antiguidade, o uso de drogas pela humanidade apresenta um caráter ritualístico e mágico, sendo relacionado à cura de doenças ou à transcendência do ser humano (CHASIN, SALVADORI, 1996). Contudo, nas últimas décadas, a experimentação de drogas tem sido cada vez mais precoce, com quadros de abuso, dependência, violência e criminalidade (LARANJEIRA *et al.*, 2012; PEREIRA; JACOBY, 2013). Observa-se o aumento progressivo do consumo de substâncias estimulantes, associado a riscos e danos diversos o que representa um sério problema de saúde pública no mundo e no Brasil, acompanhado na sua complexidade por aspectos socioeconômicos e educacionais (BASTOS, BERTONI, 2014; DUAIBI; RIBEIRO; LARANJEIRA, 2008).

O termo “droga” tem origem na palavra *droog*, proveniente do holandês antigo, cujo significado é “folha seca”(COUTINHO *et al.*,2014). Para a Organização Mundial de Saúde (OMS) droga é qualquer substância não produzida pelo organismo cuja propriedade é a de atuar sobre um ou mais de seus sistemas, produzindo alterações em seu funcionamento. A partir de estudos técnicos e convenções internacionais as drogas foram classificadas em lícitas e ilícitas. O Brasil segue a lógica de consumo mundial e a Legislação Sanitária vigente (BRASIL, 2003).

As drogas lícitas são aquelas direcionadas à prescrição com o objetivo de prevenção, controle e ou a cura de agravos à saúde. As drogas ilícitas são aquelas cuja comercialização é proibida pela justiça e apresentam potencialidade para dependência.

Substâncias com potencial de abuso são aquelas que podem desencadear no indivíduo a auto - administração repetida, que geralmente resulta em tolerância, abstinência e comportamento compulsivo de consumo, sendo estas: álcool, nicotina, cocaína *crack*, anfetaminas e êxtase, inalantes, opioides, ansiolíticos benzodiazepínicos e maco- nha (APA,1994).

O consumo abusivo de substâncias psicoativas deixou de ser um costume e passou a ser classificado como uma enfermidade crônica, progressiva e fatal, com efeitos sobre o estado emocional, físico, mental e social do indivíduo, além dos desvios de comportamento para a violência atingindo toda a sociedade e classes sociais (COUTINHO *et al.*, 2014; OMS, 1997).



É uma doença epidêmica, definida na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) como transtorno mental e de comportamento, decorrente do uso de substâncias psicoativas e, portanto, a dependência química deve ser tratada simultaneamente como uma doença médica crônica e como um problema social (COUTINHO *et al.*, 2014; OMS, 1997).

Segundo o Conselho Federal de Medicina (CFM, 2011), os indivíduos com diferentes características físicas, psicológicas, expectativas e hábitos reagem de formas distintas às drogas, as quais, por sua vez, também apresentam características químicas diversas e sua ação no organismo varia conforme as circunstâncias, a hora e o ambiente em que são consumidas.

O álcool, causa dependência mas funciona como um mecanismo de integração social ligado à grandes ocasiões da vida individual e coletiva dos membros da sociedade e daí advém sua permissividade (COUTINHO *et al.*, 2016).

O consumo das drogas lícitas, especialmente o álcool, tem início na própria família, incorporado como elemento de sociabilidade em todas as camadas sociais (FREIRE *et al.*, 2012; PEREIRA; JACOBY, 2013) e na adolescência tende a ocorrer em conjunto com outros comportamentos de risco para a saúde, como o uso de tabaco e de drogas ilícitas (BASTOS; BERTONI, 2014).

Coutinho *et al.* (2016) salienta que no Brasil existe uma lei proibindo vender, fornecer, servir, ministrar ou entregar bebida alcoólica para jovens menores de 18 anos. Embora o tabaco e o álcool sejam considerados drogas lícitas, trazem sérios prejuízos aos indivíduos e a iniciação com estas drogas ocorre de maneira precoce ainda na adolescência e não são alardeadas, continuam sendo as drogas mais consumidas (ALBINI *et al.*, 2015; BRASIL. SECRETARIA NACIONAL ANTIDROGAS, 2007).

Albini *et al.* (2015) afirmou em estudo envolvendo indivíduos com média de idade de 29,12 anos que as drogas de maior frequência de consumo foram as lícitas, incluindo o cigarro de tabaco (90,9%) e o álcool (84,5%), e entre as ilícitas o *crack* (80,9%) e a maconha (77,3%).

Coutinho *et al.* (2014) analisando sessenta e nove prontuários de indivíduos usuários de drogas acolhidos em uma instituição, observou que o álcool estava significativamente associado ao uso de cocaína e maconha.

Teixeira Neto (2009) em estudo com 52 usuários de cocaína e/ou crack, com idade média de 30,96 anos, assistidos em instituição, analisou: características sócio demográficas, biológicas, comportamentais, assistência odontológica e saúde bucal e con-

cluiu que os usuários de drogas apresentaram baixa escolaridade, alta taxa de desemprego, falta de moradia fixa e usavam várias drogas ao mesmo tempo inclusive tabaco, álcool e maconha.

Claro *et al.* (2014) após seleção e revisão de 19 artigos em bases internacionais publicados no período de 2000 a 2010 sobre o perfil e padrão de uso de *crack* por crianças e adolescentes em situação de rua, constataram que a experimentação de drogas lícitas, especialmente o álcool, levou os indivíduos ao uso de drogas ilícitas, chegando, finalmente, ao consumo de *crack*.

São apontados como principais fatores motivacionais para o início do uso de drogas a dificuldade em lidar com acontecimentos familiares como: separação dos pais, morte de um familiar, depressão, rebeldia, curiosidade, autoafirmação, influência dos outros, tentativa de mudar sentimentos negativos, desejo de poder e liberdade, invulnerabilidade, desejo de ser aceito, além do uso recreativo ou ocasional (ALVAREZ; GOMES; XAVIER, 2014).

Teixeira Neto (2017) em estudo afirmou que a cocaína e o *crack*, tiveram a curiosidade como o principal motivo de uso (39,13%), seguido por influência de colegas (25,21%), problemas familiares (9,13%), influência da família ou outros parentes (5,21%), por prazer (4,78%), autoafirmação/poder (4,34%), diminuir ansiedade/desinibição (2,60%) e outros motivos (9,56%).

Entre as drogas ilícitas mais consumidas em âmbito global, a maconha surge em primeiro lugar, seguida pela cocaína e pelo *crack* (BASTOS; BERTONI, 2014). Conforme relatórios internacionais, aproximadamente 275 milhões de pessoas, ou seja, 5,6% da população global entre 15 e 64 anos de idade, afirmaram ter usado drogas ilícitas em 2016 (UNODOC, 2018) e a maior população de usuários se encontra nas Américas (UNODOC, 2017).

Atualmente, o Brasil é o segundo mercado consumidor de cocaína e o primeiro de *crack* do mundo o que representa 20% do consumo global. O número de usuários triplicou na última década (UNODOC, 2017; 2018), sendo a maconha, a cocaína, o *crack* e a heroína as drogas ilícitas mais consumidas, com maior prevalência entre homens jovens, pretos, pobres apresentando baixa escolaridade (BASTOS; BERTONI, 2014; PEDREIRA *et al.*, 1999).

Estima-se que brasileiros entre 15 a 64 anos já usaram drogas ao menos uma vez por ano e desencadearam desordens sistêmicas e psicológicas como consequência (UNODOC, 2018).

Claro *et al.* (2014), ratificaram a informação de outros estudos e apontaram o predomínio do sexo masculino (85,7%), afirmaram que o início do consumo de drogas ocorre por volta dos 11 anos de idade, sendo o álcool, tabaco, maconha, solventes, opioides e cocaína as portas de entrada para o *crack*.

Os usuários de *crack* apresentam os prejuízos da droga muito rapidamente pela extrema necessidade de consumir a substância, chegando à degradação nos níveis físicos, psíquicos e morais em três anos (PEREIRA; JACOBY, 2013). Em geral, apresentam baixa tolerância à dor, perda da autoestima, e marginalização social exibindo uma condição de higiene bucal precária (PEDREIRA *et al.*, 1999).

Costa *et al.* (2011) em pesquisa envolvendo 70 pacientes assistidos em um CAPS AD, usuários de cocaína e crack há mais de cinco anos, observaram precária higiene bucal e descaso com a higiene corporal, constatação que pode estar associada à exclusão social.

Estudo realizado por Costa *et al.* (2011) envolveu população amostral de usuários com média de idade de 40,44 anos. O uso de drogas por indivíduos com 40 anos ou mais tem aumentado de forma acelerada, semelhante ao que sempre ocorreu entre os mais jovens, embora os dados disponíveis sobre este fenômeno ainda sejam limitados. O relatório da *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC (2018) aponta que essa situação requer atenção, pois os usuários em faixas etárias mais avançadas podem ter múltiplos problemas de saúde física e mental, e pouca relevância tem sido dada aos transtornos decorrentes do uso de drogas por estes indivíduos.

Outro aspecto relevante sobre esse novo cenário é que, em todo o mundo, as mortes causadas diretamente pelo uso de drogas aumentaram em 60% no período entre 2000 e 2015 e, pessoas com mais de 50 anos, representaram 27% dessas mortes em 2000, taxa que aumentou para 39% em 2015 (UNODOC, 2018).

## 2.2 COCAÍNA E CRACK

A cocaína, também conhecida como cloridrato de cocaína ou benzoil metileccognina (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>), é um alcaloide, inodoro, cristalino, extraído do vegetal *Erythroxylum Coca*. É consumida pela humanidade há mais de 5.000 anos e a população dos Andes masca folha de coca para amenizar fome e cansaço. A folha quando mascada libera baixas doses de cocaína, substância ativa da planta (CFM, 2011; CHASIN; SALVADORI, 1996; LUFT; MENDES, 2007)

A droga cocaína, já foi comercializada em farmácias como anestésico local, na forma de tônicos gaseificados e vinhos durante o século XIX e início do século XX, quando foi considerada substância ilegal devido aos efeitos danosos e, às vezes, fatais, decorrentes do consumo (CFM, 2011).

A cocaína é um estimulante do Sistema Nervoso Central, que se apresenta sob a forma de cloridrato de cocaína “pó”, um sal hidrossolúvel que pode ser aspirado (uso intranasal) ou injetado (uso venoso) (CHASIN, SALVADORI, 1996; DUAILIBI; RIBEIRO; LARANJEIRA, 2008) e como base livre (*crack*), feita com a combinação do cloridrato e um álcali (bicarbonato de sódio ou amônia) (LUFT; MENDES, 2007).

O metabolismo da cocaína é predominantemente hepático, através do CYP3A, e a excreção é principalmente renal (LUFT; MENDES, 2007).

A cocaína estimula a atividade dos neurotransmissores monoaminérgicos, bloqueando sua recaptação pré-sináptica, causando euforia, aumento do estado de alerta e necessidades mínimas de sono. Interfere nos comandos do pensamento e ações das pessoas, e a fisiopatologia da dependência é explicada pelo aumento da atividade dopaminérgica no sistema de recompensa (CASTRO *et al.*, 2015; LUFT; MENDES; 2007).

O uso agudo pode estar associado a hipertermia, hipertensão arterial, taquicardia, midríase, depressão respiratória e cardíaca, podendo ocorrer arritmia e morte súbita. O uso crônico está associado ao desenvolvimento de psicose e paranoia. A cronicidade, ou seja, reforço/comportamento de busca, expresso por aumento/diminuição dos níveis de dopamina, constitui a base bioquímica do ciclo euforia/disforia, caracterizando o desenvolvimento da farmacodependência à droga (CHASIN; SALVADORI, 1996; LUFT; MENDES, 2007).

Essas drogas cocaína e (ou) *crack* podem determinar necrose e destruição de ossos maxilares, perfuração do septo nasal e palato, periodontite, laceração gengival,

lesões na gengiva semelhantes a queimaduras, elevado índice de cáries, perdas dentárias, e bruxismo (CIMA; CORRÊA, 2014; PARRY *et al.*, 1996; COLODEL *et al.*, 2009) além de queilite angular, candidíase e lesões orais de orofaringe e laringofaringe (BARSKY *et al.*, 1998; BEZMALINOVIC; GONZALEZ; FARR, 1988; COLODEL *et al.*, 2009; PARRY *et al.*, 1996; PEDREIRA, *et al.*, 1999; WOYCEICHOSKI *et al.*, 2008) inflamação e sangramento gengival (MARQUES *et al.*, 2015) hipossalivação e xerostomia (COLODEL, 2009; PARRY *et al.*, 1996).

A hipossalivação e xerostomia e/ou diminuição do fluxo salivar, podem alterar a microbiota bucal (aumento de Lactobacilos, Streptococcus mutans e Cândida albicans) (PARRY *et al.*, 1996; COLODEL *et al.*, 2009), além de reduzir o pH e a capacidade tampão (PEDERSEN; BARDOW; NAUNTOFTE, 2005).

Os usuários de cocaína podem apresentar alterações na resposta imune-inflamatória, tais como mudanças nas funções de neutrófilos e macrófagos, além do desequilíbrio das citocinas (PELLEGRINO; BAYER, 1998). Adicionalmente, os resultados de outro estudo revelaram os efeitos genotóxicos e mutagênicos do uso de *crack* em linfócitos humanos (DE FREITAS *et al.*, 2014).

Os efeitos psicoativos produzidos pela droga ocorrem entre oito segundos e 30 minutos e permanecem por cinco a 90 minutos a depender em parte, da via de administração (CASTRO *et al.*, 2015). Inalada, atinge a circulação encefálica entre 6 e 8 segundos e, por via venosa, entre 12 e 16 segundos (LUFT; MENDES, 2007).

Apesar do aumento significativo do número de usuários de cocaína *crack*, os estudiosos referem à falta de conhecimento das manifestações orais decorrentes do uso crônico das drogas por parte dos cirurgiões-dentistas (PEREIRA; JACOBY, 2013; MARQUES *et al.*, 2015).

O *crack* foi identificado nas ruas dos Estados Unidos da América (EUA) em 1980, circulando em bairros empobrecidos e com população vulnerável, onde se concentravam negros e hispânicos (BASTOS; BERTONI, 2014). O termo '*crack*' é uma onomatopeia e se refere ao estalido das pedras quando aquecidas.

A presença do *crack* no Brasil se inicia na década de 90, mas os estudos referentes ao assunto são recentes, escassos, e os registros pouco precisos quanto à sua introdução no País. Segundo Nappo, Galduróz e Noto (1994), no Brasil desde a década de 80 o *crack* era identificado em bairros onde os indivíduos se encontravam em vulnerabilidade social. Atualmente, o Brasil é o segundo mercado consumidor de cocaína e o primeiro em consumo de *crack*, o que significa 20% do consumo global

segundo estudo do LENAD (LARANJEIRA *et al.*, 2012).

Estudos têm constatado não haver relação seletiva entre a classe econômica, a intensidade e a frequência do uso de *crack*, mas apontam a característica universal da droga, que é afetar a todos, sem distinção (FREIRE *et al.*, 2012; PEREIRA; JACOBY, 2013).

Bastos e Bertoni (2014) relataram ser o perfil geral da maioria dos usuários de *crack* constituído de jovens, negros, de baixa escolaridade, que vivem em situação de rua, sem emprego fixo, apresentando-se como um grupo de extrema vulnerabilidade social.

O *crack* apresenta maior versatilidade de uso, adequando-se à possibilidade econômica do usuário e a necessidade contínua da droga. A fumaça e o prazer se desfazem rapidamente e sobrevivem a exaustão e sono profundo. A ocorrência da dependência química é rápida. O *crack* leva, em média, de seis a oito segundos para chegar ao cérebro e iniciar sua ação que perdura de cinco a dez minutos (CARLINI; NAPPO; GALDUROZ, 1993). A euforia produzida pelo *crack* ocorre em torno de dez segundos, sendo que esse efeito se extingue muito rapidamente, e a repetição desse processo é responsável por cerca de 62,8% dos usuários apresentarem dependência.

A euforia de curta duração leva o usuário a um intenso desejo de repetir o ato, denominado compulsão (*craving* ou “fissura”) (FALCK; WANG; CARLSON, 2008; CARLINI *et al.*, 2001; PEREIRA; JACOBY, 2013). Após o uso repetitivo e intenso surgem sensações desagradáveis como cansaço e depressão (NAPPO; GALDURÓZ; NOTO, 1994)

O poliuso de substâncias entre os usuários é comum (ALBINI *et al.*, 2015; BASTOS; BERTONI, 2014; TEIXEIRA NETO, 2009), sendo a maconha utilizada para reduzir a inquietação e a “fissura” (OLIVEIRA; NAPPO, 2008) e o álcool utilizado posteriormente ao *crack*, para “molhar” a secura da boca, e “rebater” e /ou amenizar efeitos indesejáveis (DIAS; ARAUJO; LARANJEIRA, 2011).

Por apresentar percentual elevado de base livre pura de cocaína na sua composição, o *crack* tem a propriedade de fundir-se aos 98°C e alcançar o ponto de ebulição aos 250°C, o que permite que a substância seja fumada (CHASIN, SALVADORI, 1996). Podendo ainda ser inalada como vapor e usada por via intravenosa (OLIVEIRA, 2015). Fumar *crack* e injetar cocaína por via venosa traz riscos semelhantes para o usuário (SILVEIRA; XAVIER, 1999).

O uso do *crack* é feito em cachimbos improvisados, confeccionados a partir de

vários materiais e quando a queima acontece em latinhas de alumínio eleva as taxas de alumínio no sangue, causando mais danos ao sistema nervoso central (ALMEIDA *et al.*, 2012).

Teixeira Neto (2017) descreveu em estudo envolvendo população usuária de cocaína e (ou) *crack* vivendo no município de Salvador/BA que a via de administração da cocaína mais relatada foi cheirada (65,71%); 14,85% engolida ou esfregada na gengiva, enquanto, 1,71% injetava na veia e 8% não faziam uso de cocaína. Em relação ao *crack*, 78,46% responderam que a principal via de administração foi fumada; 5,38% cheirada.

Na busca pela rápida absorção, o usuário costuma friccionar o pó sobre a superfície gengival, o que provoca irritação na mucosa, escarifica a língua e predispõe a infecções (TEIXEIRA NETO, 2017). A cocaína e o *crack* em contato com a saliva, se convertem em ácido que desmineraliza a hidroxiapatita do esmalte e da dentina, promovendo corrosão em regiões cervicais e adjacentes (BROWN; JOHNSON, 1994; COLODEL *et al.*, 2009).

Como estas drogas elevam a pressão arterial e a frequência cardíaca, além de provocar risco de convulsão, infarto e derrame cerebral, o uso de vasoconstritores, anestésicos local e geral nestes usuários deve ser seguido de protocolo criterioso (LUFT; MENDES, 2007; NAPPO; GALDURÓZ; NOTO, 1996).

No pulmão, órgão intensamente vascularizado e com grande superfície absorptiva, o *crack* é absorvido instantaneamente (BARSKI *et al.*, 1998; TERRA FILHO *et al.*, 2004) e alterações histopatológicas como hiperplasia das células basais, metaplasia escamosa, figuras de mitose, variação da morfologia nuclear, aumento da relação entre núcleo e citoplasma, espessamento da membrana basal e inflamação submucosa foram identificadas no epitélio da mucosa traqueobronquial dos usuários de *crack*. Essas alterações celulares podem elevar o potencial carcinogênico nessas estruturas, em decorrência do aquecimento provocado pelas pedras (PARRY *et al.*, 1996; BARSKY *et al.*, 1998; TERRA FILHO *et al.*, 2004).

Teixeira Neto (2009) verificou em estudo envolvendo 52 indivíduos usuários de drogas a ocorrência de xerostomia em 36,5% dos entrevistados, 61,5% dos indivíduos examinados apresentavam cálculo dental e 46,1% com perda de inserção gengival de 4 a 5mm.

Em um estudo transversal com 22 indivíduos usuários de drogas *crack* e cocaína em fase de recuperação, todos apresentavam doença periodontal, apesar de não ter sido apresentada nenhuma descrição sobre como a doença foi diagnosticada (COLODEL *et*

*al.*, 2009). O *crack* é uma droga relativamente nova, com alto poder dependógeno e associação com a criminalidade. Apesar de dispormos de algum conhecimento sobre esse fenômeno no Brasil, ele ainda é insuficiente, tanto para o atendimento eficaz de seus usuários como para nortear políticas públicas de prevenção (PULCHERIO *et al.*, 2010).

Woyceichoski *et al.* (2008) analisaram os efeitos do *crack* nas células epiteliais esfoliadas da mucosa jugal a partir de uma análise citomorfométrica e observaram que o consumo de *crack* induziu redução da área nuclear e da relação núcleo/citoplasma. Este resultado sugere que o consumo de *crack* induz o aumento da ceratinização da mucosa reforçando achados em estudos anteriores.

Os efeitos do *crack* e cocaína, ainda são pouco conhecidos e existem poucos estudos sobre os resultados induzidos por essas drogas na mucosa oral (WOYCEICHOSKI *et al.*, 2008).

O tratamento dessas pessoas constitui um desafio para a área da saúde pois os dependentes químicos não se reconhecem doentes (MARQUES *et al.*, 2012).

Os usuários de *crack* estão envolvidos em cenários de marginalidade por conta do isolamento social e este aspecto pode ser determinante para a negligência quanto aos cuidados corporais e o rompimento de vínculos familiares e afetivos (NAPPO; GALDURÓZ; NOTO, 1994).

As mudanças emocionais acabam por comprometer o senso realístico dessas pessoas, inclusive quanto aos hábitos de higiene. Exibem condição precária de higiene corporal e bucal, pelo consumo frequente das drogas, perda da autoestima, da exclusão social e depressão (ANTONIAZZI *et al.*, 2013; OLIVEIRA, 2015; TEIXEIRA NETO, 2009).

Falcão *et al.* (2015), em estudo envolvendo amostra composta por 51 pacientes usuários de *crack*, realizaram diversas constatações: média de idade de 37,3 anos; 92,2% do gênero masculino; 76,4% cursaram o ensino fundamental; renda familiar mensal de até um salário mínimo; influência de terceiros como fator desencadeante para o uso de drogas; consumo de álcool como a dependência química de maior prevalência (90,2%); incidência relevante de deficiência na higiene bucal. Albini *et al.* (2015), afirmaram que os usuários de drogas lícitas e ilícitas como maconha, tabaco e *crack*, apresentam dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD) compatível com os hábitos de higiene bucal e com o tempo de dependência das drogas.

Embora o grande número de artigos sobre o tema refiram população de usuários de drogas como *crack* e (ou) cocaína indivíduos jovens, pessoas com mais de 50 anos



estão incluídas no percentual de 39% dos óbitos registrados no ano de 2015(UNODOC, 2018).

Em estudo realizado por Cima e Corrêa (2014), envolvendo a aplicação de 40 questionários e exame clínico para avaliar a condição e a satisfação bucal de pacientes em recuperação de dependência química, constataram que metade dos entrevistados relatou fazer uso de fio e pasta dental (58%); enquanto que 42% relataram não fazer uso de nenhum desses componentes. Mas a condição de higiene bucal observada não era coerente com as informações quanto ao uso de fio dental. A veracidade das informações é um dos problemas quando o estudo envolve pessoas em uso de drogas.

Dias, Araujo e Laranjeira (2011), investigaram a evolução do consumo de crack numa amostra de 131 dependentes com histórico de tratamento e concluíram que, contrariando o senso comum, o uso de *crack* pode ocorrer por longos períodos com possibilidade de estratégias peculiares de manutenção, moderação do uso e a execução das atividades do cotidiano.

O consumo de cigarro, em combinação com o consumo de álcool, continua sendo o fator mais lesivo à mucosa bucal. Em relação aos efeitos de outros agentes externos sobre a mucosa há pouco conhecimento e nesse contexto, insere-se o *crack*, droga cujo consumo tem-se difundido muito nos últimos anos (MATHEUS, 2012).

### **2.2.1 Uso de drogas como fator de risco para o câncer bucal**

O processo de carcinogênese na cavidade bucal ocorre em etapas, apresentando alterações sobre o genoma celular e sendo precedido, muitas vezes, por lesões denominadas potencialmente malignas (SALGUEIRO, 2017).

Matheus (2012), avaliando a taxa proliferativa de células esfoliadas da mucosa bucal clinicamente saudável de 87 indivíduos usuários de drogas divididos em três grupos: os usuários de crack (CRCO), n = 26; fumantes / etilistas (SA), n = 26 e controles (C), n = 35 de *crack*, usando à técnica de impregnação pela prata para quantificação do número de AgNORs/núcleo concluiu que, o crack não potencializa o aumento da atividade proliferativa do epitélio bucal dos usuários da droga e a má higiene bucal contribui para o aumento da atividade proliferativa quando associada aos principais fatores de risco do câncer bucal.

O uso dessas drogas aumenta o risco de desenvolvimento do câncer na mucosa

brônquica e de lesões ulceradas, além de queimaduras na mucosa bucal (BEZMALINOVIC; GONZALEZ; FARR, 1988).

Fligiel *et al.* (1997) conduziram análise histopatológica de biópsias de mucosa traqueobronquial de fumantes de *crack* e constataram que o consumo da droga estava relacionado com diversas alterações, tais como, hiperplasia das células basais, alteração da estratificação epitelial, pleomorfismo nuclear, espessamento da membrana basal, presença de inflamação, aumento da imunomarcagem do Ki67 e do fator de crescimento epidermal (EGF), bem como aumento da ploidia, indicando efeito mitogênico e sugerindo que esta droga teria potencial carcinogênico.

Lima *et al.* (2007) em estudo comparando população de usuários de *crack* e não usuários, mostraram que houve indução inflamatória e aumento da queratinização no epitélio oral dos usuários, quando comparado aos não usuários.

A exposição ao *crack* desencadeia outras alterações nucleares intimamente relacionadas à citotoxicidade, como a cariólise em células orais (OLIVEIRA, 2015). A citologia esfoliativa do epitélio bucal tem permitido a realização de estudos sobre os fatores de risco, como tabaco, álcool, *crack* e cocaína e o impacto sobre a proliferação celular (MATHEUS, 2012; SALGUEIRO, 2017).

A dificuldade no diagnóstico das neoplasias está relacionada à diversidade dos fatores de risco, à perda da instabilidade genômica e ao aumento da frequência de alterações associados à carcinogênese (BARBON *et al.*, 2012).

A etiopatogenia do câncer é complexa e multifatorial e tem sido estudada na tentativa de facilitar a compreensão de sua gênese, evolução e resposta à terapêutica mas, não se pode ainda estabelecer um marcador prognóstico preciso (MIGNOGNA, *et al.*, 2002; MONTORO *et al.*, 2008).

Embora alguns achados moleculares tenham possibilitado avançar o conhecimento sobre a carcinogênese como: a participação da proteína p53, do oncogene H-ras, da proteína p16, ainda não é suficiente para elucidar seus mecanismos (MIGNOGNA, *et al.*, 2002; MONTORO *et al.*, 2008).

Mais estudos utilizando técnicas envolvendo a biologia molecular e celular são importantes para esclarecer as dúvidas ainda existentes e provavelmente contribuir, inclusive, para o entendimento do câncer de boca nos grupos de diferentes riscos (ALMEIDA *et al.*, 2011).

A doença apresenta maior prevalência em pessoas acima da quinta década de vida, e está associada a fatores de risco como tabaco, álcool e o fator tempo para

promover e acumular mutações nos tecidos (ALMEIDA *et al.*, 2011).

Selvi *et al.* (2015) com o objetivo de detectar correlação entre a idade e os valores da área total de AgNOR / área total do núcleo (TAA / TNA) avaliou células epiteliais bucais de indivíduos saudáveis e concluiu que existe uma correlação significativa entre a idade e a quantidade de AgNOR (taxa de biossíntese de ribossomo) em células epiteliais bucais de indivíduos saudáveis. AgNORs em células epiteliais bucais pode ser usado para detecção de idade.

O *crack* é capaz de induzir alterações significativas nas células epiteliais orais, no entanto não existem trabalhos científicos sobre o seu potencial cancerígeno. No perfil dos usuários brasileiros, observou-se que a maioria consumia de forma simultânea, substâncias ilícitas e lícitas, como álcool e tabaco (TEIXEIRA; ENGSTROM; RIBEIRO, 2017), sendo o *crack* apenas uma das drogas em um amplo portfólio de substâncias psicoativas (SPA). Por isso, são denominados poliusuários (TEIXEIRA; ENGSTROM; RIBEIRO, 2017). Além disso, a maior ocorrência de lesões na mucosa bucal em usuários de *crack* pode ocorrer devido a deficiências do sistema imune associadas ao contato local da droga (WOYCEICHOSKI *et al.*, 2008).

Woyceichoski *et al.* (2008), em estudo que avaliou o efeito do fumo de *crack* em células esfoliadas da mucosa oral, com base em análise citomorfométricas, observaram redução na área nuclear (NA), na área citoplasmática (CA) e na relação entre núcleo e citoplasma (NA/CA) de células epiteliais escamosas orais, revelaram que o *crack* induz alterações significativas nas células epiteliais orais, promovendo a ceratinização da mucosa e modificando a renovação do epitélio.

Estudo com 60 indivíduos, 30 usuários de drogas e 30 não usuários de drogas, para analisar a atividade proliferativa das células epiteliais bucais, usando a coloração das regiões organizadoras nucleolares pela prata (AgNOR), revelou que o *crack* induz ao aumento da atividade proliferativa das células da mucosa bucal (BOHN *et al.*, 2011).

A incidência de neoplasias malignas na cavidade oral tem aumentado significativamente no mundo, constituindo um grave problema de saúde individual e coletiva, sendo mais comum o aparecimento da lesão em região de lábio, borda da língua e assoalho bucal (BARBON *et al.*, 2012).

Os micronúcleos (MNs) surgem devido a alterações genéticas espontâneas ou induzidas por agentes genotóxicos, e a toxicidade pode ser maior nos usuários de *crack* devido ao aquecimento das pedras no ato de fumar, elevando o potencial carcinogênico da droga (CHASIN SALVADORI, 1996; PARRY *et al.*, 1996). Os riscos do *crack* em

relação a saúde da mucosa oral não estão bem descritos (BOHN *et al.*, 2011), e o cirurgião-dentista deve ter um olhar criterioso e atento durante o atendimento a esses pacientes. Estudos apontam que existem dificuldades em estabelecer parâmetros de comparação pelo consumo diversificado de substâncias pelos indivíduos e pela imprecisão no quantitativo dos componentes das apresentações das drogas (TORRIANE, 2013).

Cima e Corrêa (2014) afirmaram em estudo que os usuários que utilizam maconha e cocaína também fazem uso de *crack*, bem como mais de 50% desses também fazem uso associado de álcool e cola.

Considerando a associação de drogas lícitas (tabaco e álcool) e ilícitas (*crack*, cocaína) e a possibilidade de risco para o câncer bucal, é de grande relevância a identificação dos indivíduos que apresentam lesões com risco de desenvolvimento do câncer bucal para à adoção de medidas eficazes que favoreçam ao diagnóstico precoce, terapêutica e elevação da sobrevida destes pacientes. Além disso, permitiria a utilização de medidas preventivas, como o abandono do uso de substâncias carcinogênicas e outros recursos quimio preventivos (SALGUEIRO, 2017).

Essas pessoas deveriam fazer consultas preventivas frequentes com o cirurgião dentista para detecção de lesões potencialmente cancerizáveis (SALGUEIRO, 2017; WOYCEICHOSKI *et al.*, 2008).

### 2.3 AGNOR (ARGYROPHOLIC NUCLEOLAR ORGANIZER REGION)

As NORs (do inglês *nucleolar organizer regions*) são braços curtos dos cromossomos (13, 14, 15, 21 e 22) acrocêntricos humanos, que contêm os genes responsáveis pela transcrição ou produção do RNA ribossômico (RNAr), 18S e 28S, o qual, através da transcrição do RNA ribossômico (RNAr), o traduz para proteína, formando os ribossomos envolvidos com a síntese proteica. Em torno desses ribossomos se formam os nucléolos no final da mitose celular durante a intérfase (AHMED; BABIKER, 2009; OSHIMA; FORONES, 2001).

As regiões organizadoras nucleolares (NORs) estão localizadas nos nucléolos das células durante a intérfase (AHMED; BABIKER, 2009). A intérfase é o período do ciclo celular entre meioses/mitoses, em que a célula aumenta o seu volume, tamanho e número de organelas. A célula cumpre as atividades vitais e reúne condições para se

dividir e originar células-filhas. A técnica de AgNOR marca as regiões organizadoras de nucléolos (NORs) que foram descritas primeiramente por Heintz (1931) e por McClintock (1934) como as regiões marcadas de cromatina, em torno das quais, no fim da telófase, o nucléolo é reformado após seu desaparecimento durante a fase mitótica da célula (DERENZINI, 2000; FILIPPIN *et al.*, 2006).

As NORs interfásicas tornaram-se objeto de atenção para os patologistas, porque sua distribuição no nucléolo demonstrou ser uma ferramenta útil para diferenciar, no nível óptico, lesões malignas de lesões benignas em preparações histológicas e citológicas de rotina (DERENZINI; PLOTON, 1991).

A quantidade de NORs está associada à proliferação celular e a síntese proteica. Sendo assim, quanto mais proliferação mais visualização de NORs. As NORs, após a impregnação seletiva pelo nitrato de prata, são visualizadas por meio da microscopia de luz sob a forma de pontos castanhos e (ou) negros localizados no interior do núcleo celular que passam a ser denominados AgNOR (VIEIRA, 2013). Os segmentos do DNA são denominados AgNORs por serem reativos com a prata.

Enquanto os micronúcleos (MN) são denominados marcadores biológicos intermediários, pela capacidade de identificar células expostas à ação de carcinógenos e com defeito cromossômico, a técnica de AgNOR é uma ferramenta simples em patologia para apontar o potencial neoplásico, avaliar o prognóstico e a agressividade de doenças malignas. Por isso, a quantificação das AgNORs foi introduzida em histopatologia como marcador da atividade celular e nucleolar (CROCKER; BOLDY; EGAN, 1989).

A impregnação das regiões com prata, AgNORs já foi aplicada a uma variedade de lesões com a finalidade de possibilitar mais informações sobre sua atividade nucleolar (PLOTON *et al.*, 1986). A técnica de AgNOR informa a velocidade do ciclo celular e não apenas a fração de crescimento (DERENZINI, 2000).

As AgNORs estão aumentadas em células com maior atividade proliferativa e, diferentemente de outros marcadores, indicam quais as células que se apresentam mais velozes (TORRIANE, 2013).

Em carcinomas epidermóides orais, as AgNORs diminuem de tamanho à medida que aumentam em número. A contagem de AgNOR aumenta à medida que o grau de potencial maligno da célula aumenta. Combinando a enumeração de AgNORs e seu tamanho, é possível fazer uma boa distinção entre carcinomas epidermóides normais, displásicos e infiltrantes. Isso poderia ajudar no diagnóstico e prognóstico precoces de lesões mucosas displásicas e sua transformação maligna (CHOWDHRYA *et al.*, 2014).

Para Elangovan, Mani e Malathi (2008), a quantidade de AgNOR é estritamente proporcional à atividade proliferativa da célula e não indica necessariamente malignidade. São as características qualitativas da AgNOR que ajudam a diferenciar lesões hiperplásicas, pré-malignas e malignas.

As AgNORs podem variar de tamanho e forma e estão intimamente relacionadas ao ciclo celular, à proliferação e à ploidia. A variação das formas das NORs está relacionada a uma provável malignização da lesão. Quanto mais avançada a doença, maior número e também maior diversidade de formas e tamanhos. Em tecido maligno, elas aparecem menos uniformes em tamanho, podendo assumir formas estranhas (ELANGO VAN; MANI; MALATHI, 2008; MOURAD WA *et al.*, 1992).

A análise da expressão das AgNORs pode ser realizada por contagem e pelo padrão de distribuição dos pontos negros ou acastanhados dentro do núcleo, com utilização da microscopia óptica, além da possibilidade de medir a sua área por análise de imagem ou pelo cálculo de coeficientes que relacionam esses dois critérios (OSHIMA; FORONES, 2001).

Existem dois métodos de contagem de NORs com coloração de prata (AgNOR): (1) número médio de AgNORs por núcleo (mAgNOR); e (2) porcentagem de núcleos com > 3 e > 5 AgNORs (pAgNOR) (SHARMA; SAXENA, 2012). De acordo com Mourad *et al.* (1992), no método de impregnação pela prata, observa-se que o número normal de NORs por núcleo, em células diploides em repouso, oscila entre 1 e 2; quando esse número é acima de 2, significa que está ocorrendo um aumento no conteúdo de DNA ou aneuploidia.

O aumento do número de AgNORs é o reflexo de maior atividade proliferativa das células. Segundo Derenzini e Ploton (1991), quanto mais rápido ocorre o ciclo celular, menor o tempo e a possibilidade de as NORs conseguirem agrupar-se durante a intérfase. As NORs estão relacionadas com a atividade de síntese de RNA ribossômico (RNAr) e com a agilidade e rapidez na proliferação celular nos tecidos estudados. Quanto maior a atividade proliferativa de uma célula, maior a necessidade de produzir ribossomos para as células-filhas (DERENZINI *et al.*, 1998). Trata-se de um método de mensuração ou biomarcador da proliferação celular, diagnóstico precoce e prognóstico para o câncer bucal (CANO *et al.*, 2002).

A correlação entre o aumento de AgNOR, diminuição da diferenciação e aumento da malignidade já foi observada em linfoma não Hodgkin, lesões melanocíticas da pele, tumores de mama e cutâneos, neoplasia óssea maxilar,

carcinomas nasofaríngeos e de glândulas salivares (CROCKER; BOLDY; EGAN, 1989).

Vidigal, Silva e Vidigal (2011) avaliaram o impacto na expressão AgNORs e apoptose na próstata de hamster *Mesocricetus auratus* (hMa), submetido à aplicação de finasterida, concluindo, em seu estudo, que a finasterida diminui a expressão de AgNORs, promovendo a apoptose nos ácinos da próstata do hMa.

Filippin *et al.* (2006) estudaram 85 pacientes na faixa etária de 18 a 65 anos de idade, com o objetivo de avaliar a técnica de AgNOR através de citologias de material cervical submetidas à técnica, Papanicolau e a biópsia à coloração de hematoxilina-eosina (HE). Concluíram que a técnica de AgNOR é eficiente, e pode ser empregada também em material cervical citológico nos casos inconclusivos. Esses estudos ampliam o papel de marcador da técnica AgNOR.

Apesar de ser de baixo custo e de fácil execução em material rotineiramente processado, a técnica de AgNOR é bastante sensível a vários fatores, tais como fixação dos tecidos, espessura dos cortes, tempo de incubação da prata, preparação das soluções empregadas e precipitação da prata (ZACZEK *et al.*, 1994 ).

Estudo analítico envolvendo dois grupos de pacientes com carcinoma de células escamosas (CEC), abaixo e acima dos 40 anos de idade, com contagem de regiões organizadoras de nucleotídeos argirofílicos (AgNOR), revelou que a média de AgNOR foi significativamente maior no grupo de indivíduos mais velhos quando comparado ao grupo de indivíduos mais jovens. Esse achado indica a variabilidade nas características proliferativas e de ploidia entre diferentes faixas etárias e apoia a hipótese de influências genéticas e epigenéticas no desenvolvimento de câncer bucal (KAPILA; NATARAJAN; BOAZ, 2017).

Existem, entretanto, controvérsias quanto ao papel da AgNOR como marcador de proliferação celular. Para alguns autores, o número de NORs pode estar associado a variações no metabolismo ou na atividade transcricional da célula, ou ainda pode ser influenciado pela produção de citocinas (MAMAIEV *et al.*, 1997; COLEMAN, 1996).

Estudo que analisou através de AgNOR, a atividade proliferativa de células epiteliais orais de 30 indivíduos expostos ao *crack* e comparou com 30 não usuários, revelou que a fumaça de *crack* aumenta a taxa de proliferação celular em células da mucosa bucal normal (THIELE *et al.*, 2013).

A análise de esfregaços citológicos de mucosa bucal íntegra de 20 fumantes e de 20 não fumantes, corados para AgNORs, quando comparados os dois grupos, a

contagem média de AgNOR foi estatisticamente maior ( $P < 0,01$ ) em células de fumantes, sugerindo que o tabagismo influencia a atividade proliferativa em células da mucosa bucal normal (SAMPAIO *et al.*, 1999). Quanto maior é a atividade proliferativa de uma célula, maior a quantidade de NORs encontrada (VIEIRA, 2013).

A citologia esfoliativa tem permitido a realização de estudos sobre os fatores de risco, como tabaco, álcool e proliferação celular seja através da técnica de impregnação das NORs pela prata (AgNOR) (SALGUEIRO, 2017), ou avaliando micronúcleos em células de mucosa bucal de usuários de *crack* e cocaína (BARBON *et al.*, 2012; OLIVEIRA, 2015).

Woyceichoski *et al.* (2008), através da citologia esfoliativa em mucosas clinicamente normais de 40 indivíduos (20 usuários de *crack* e 20 não usuários) e de análise citomorfométrica, observaram os efeitos do *crack* em células epiteliais esfoliadas em relação núcleo e citoplasma. O estudo revelou que o *crack* foi capaz de induzir alterações significativas nas células epiteliais orais e, como os indivíduos eram poliusuários (tabaco e álcool, fatores de risco para o câncer bucal), concluíram que essa população deve fazer exames orais preventivos frequentes e que a diversidade na composição da droga *crack* é um limitador dos estudos sobre a proliferação celular na cavidade oral.

Ahmed e Babiker (2009) avaliaram duzentos voluntários, divididos em três grupos: usuários de tabaco mastigável, fumantes de cigarros e não usuários de tabaco. Concluíram que a atipia celular e o número de NORs por núcleo foi significativamente mais elevada nos usuários de tabaco. Apontaram também que as médias de AgNOR em fumantes foram mais altas em células epiteliais do assoalho da boca quando comparadas às da borda da língua e do lábio inferior. Tabagismo e carcinoma de língua já foram associados em outros estudos.

Estudo envolvendo indivíduos expostos ao tabaco, álcool, refeições quentes e apimentadas, submetidos a citologia esfoliativa e aos métodos AgNOR e Papanicolau, revelaram um maior número médio de AgNORs por núcleo em fumantes (3,68), seguido por consumidores de álcool (2,82), em comparação com os consumidores habituais de pimentas e refeições quentes (2,28) e os não expostos (2,00) (AHMED *et al.*, 2010).

Ribeiro, Vasconcelos e Andrade Filho (2015) avaliaram a fração de crescimento de papilomas e carcinomas laríngeos de células escamosas, com três graus de diferenciação, através da apoptose e expressão de regiões organizadoras de nucléolo e verificou



que o índice apoptótico elevado indica menores chances de diferenciação tumoral nos carcinomas, enquanto que um maior número de NORs totais e células expressando NORs acima da média, e uma maior fração de crescimento, determinam maiores chances de proliferação celular anormal e maior diferenciação tumoral.

Chattopadhyay e Ray (2008), estudando a proliferação celular através das contagens das AgNORs (regiões argirofílicas organizadoras nucleolares) em tecidos de câncer gástrico e (ou) da mucosa normal adjacente, identificou que a média de contagem das AgNORs nos núcleos das células neoplásicas (3,86) foi significativamente maior do que nos núcleos das células da mucosa gástrica normal (1,25).

Estudo que avaliou a taxa de proliferação celular através da média e percentual de AgNORs/núcleo, comparando dois sítios da cavidade oral (língua e assoalho) de 71 indivíduos divididos em 03 grupos: grupo controle(GC), grupo crack(GCR) expostos de forma associada ao álcool e ao tabaco concluiu que em borda de língua do grupo de usuários de *crack* e no grupo usuários de cocaína houve aumento da taxa de proliferação; já no assoalho, não houve diferenças significantivas entre os grupos (TORRIANE, 2013).

As regiões organizadoras de nucléolos (NORs) e a impregnação pela prata têm recebido grande atenção, já que sua frequência no interior dos núcleos é significativamente maior nas células malignas do que nas células neoplásicas reativas ou benignas. A contagem de AgNOR (regiões argirofílicas organizadoras nucleolares) é maior de forma proporcional ao grau de potencial de malignidade da célula (CANO *et al.*, 2002).

Existe uma correlação significativa entre a idade e a quantidade de AgNOR (taxa de biossíntese de ribossomo) em células epiteliais bucais de indivíduos saudáveis (SELVI *et al.*, 2015). Além disso, em estudo publicado, autores constataram que a atividade da NOR (rDNA) diminui em linfócitos humanos, fibroblastos e medula óssea, com o avançar da idade (SELVI *et al.*, 2015).

Para Cano *et al.* (2002) a quantificação e distribuição das AgNORs são parâmetros subjetivos e não diagnósticos de lesões específicas, são uteis como complemento de estudo histopatológico para conhecer o nível de alteração celular e nucleares em certa medida, podendo ser indicativo do grau de malignidade e orientar prognóstico.

Dentre os fatores que dificultam avaliar e estudar os efeitos do *crack* na boca estão: a variedade química da droga (componentes e quantidade), a combinação de outras

drogas e a variabilidade individual de AgNOR /núcleo (TORRIANE, 2013).

Matheus (2012), avaliou a taxa de proliferação celular em células esfoliadas de língua e assoalho de boca de 87 indivíduos divididos em 03 grupos: fumantes/etilistas; grupo controle e usuários de *crack* e concluiu que não houve proliferação celular em células de usuários de *crack* e que o álcool e o tabaco continuam sendo os fatores mais nocivos a mucosa oral.

Para conhecer a verdadeira utilidade prognóstica das AgNORs em lesões malignas e pré-malignas na cavidade oral deve-se realizar estudos longitudinais que contemplem não só número e distribuição, mas também formas e volumes além de técnicas padronizadas e computadorizadas (CANO *et al.*, 2002).

### 3 OBJETIVOS

1. Avaliar e quantificar a presença de NORs (*do inglês nucleolar organizer regions*) em células da mucosa bucal de dependentes químicos de cocaína e (ou) *crack*, utilizando a técnica de impregnação pela prata (AgNOR).
2. Avaliar dados sociodemográficos considerando ser esta uma população complexa, pouco visível e de difícil acesso

## 4 MATERIAIS E METÓDOS

### 4.1 PROCEDIMENTOS ÉTICOS, LEGAIS E DE BIOSSEGURANÇA

O projeto do estudo foi conduzido de acordo com os preceitos determinados pela Resolução 466/12, publicada em 12 de dezembro de 2012, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia – protocolo 869 (ANEXO A). Cada voluntário recebeu um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação em pesquisa clínica (APÊNDICE A) e, somente após sua anuência, através da assinatura do termo, foi incluído na pesquisa.

Este estudo atende a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, publicada em 10 de outubro 1996, e pelo Código de Ética Profissional Odontológico, segundo a resolução CFO 179/93.

### 4.2 LOCAIS DA PESQUISA

Os procedimentos relativos ao exame citológico foram realizados nas atividades clínicas do componente curricular FOF018 – Clínica Integrada, da Faculdade de Odontologia da UFBA (FOUFBA) e enviados para o laboratório de Patologia da Universidade Federal do Rio do Grande do Sul.

### 4.3 DELINEAMENTO DA PESQUISA E AMOSTRA

O estudo transversal observacional consistiu de dois grupos com amostra de conveniência: um grupo composto de usuários de *crack* e cocaína e um grupo de indivíduos não usuários dessas drogas. Cada um dos grupos constituído de 44 indivíduos voluntários. No primeiro grupo, os participantes eram usuários e foram encaminhados à FOUFBA pelas instituições que os assistiam: Centro de Atenção Psicossocial para Álcool e Drogas, Aliança de Redução de Danos da FMBAUFBA (CAPS-AD), Centro de Estudos e Terapia e Abuso de Drogas (CETAD) e Centro de Recuperação e Restauração de Almas (CRERA), ou ainda por demanda espontânea. O segundo grupo foi composto por 44 voluntários não usuários de drogas ilícitas, pacientes da disciplina Clínica Integrada da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia (FOUFBA).

Para o cálculo do tamanho da amostra, médias e desvios padrões das frequências de micronúcleos de um estudo prévio foram utilizados (OLIVEIRA, 2015) (Tabela 1). Foram usados no cálculo: intervalo de confiança 95%, poder 80%, razão do tamanho da amostra entre o grupo 1 e o grupo 2 de 1:1 (DEAN; SULLIVAN; SOE, 2013). Assim, o número calculado foi de 44 indivíduos em cada grupo.

**Tabela 1** – Parâmetros utilizados para o cálculo amostral

	GRUPO 1	GRUPO 2	DIFERENÇA
Média	0,13	0,07	0,06
Desvio padrão	0,14	0,02	
VARIÂNCIA	0,0196	0,0004	

Fonte: Resultado de análise, 2019

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão para o grupo 1 foram: idade  $\geq 16$  anos, sexo masculino, apresentar mucosa jugal íntegra, ser usuário de cocaína e (ou) *crack* e não apresentar doença sistêmica. No grupo 2 ou de controle: idade  $\geq 16$  anos, sexo masculino, apresentar mucosa jugal íntegra, não fazer uso de cocaína e (ou) *crack* e não apresentar doença sistêmica. Foram excluídos após a entrevista e exame geral da cavidade oral indivíduos portadores de doença sistêmicas (AIDS, diabetes) e indivíduos que utilizaram antibióticos e anti-inflamatórios nos três meses anteriores ao estudo identificados no momento da entrevista .

#### 4.5 CALIBRAÇÃO

Foram elaborados questionários semiestruturados que foram preenchidos por dois pesquisadores previamente treinados, inclusive um deles participou de estudo prévio sobre micronúcleos (MN).

Os questionários foram numerados a partir da história clínica de 1 a 88, preservando-se a identidade do voluntário, sendo os arquivos de 1 a 44 para indivíduos não usuários de drogas e de 41 a 88 para usuários de drogas.

Através dos questionários aplicados, foram obtidas as características sociais e demográficas (idade, escolaridade, ocupação, moradia, renda mensal, estado civil e outros), além da avaliação da cavidade oral e perfil de consumo de drogas (APÊNDICE B).

## 5 COLETA DE DADOS

Todos os procedimentos (avaliação da cavidade oral e coleta de células) foram realizados em ambiente ambulatorial, cumprindo-se os princípios de biossegurança, em cadeiras odontológicas, com uso de refletor e instrumental clínico.

Nos grupos estudados, qualquer sinal de alteração encontrada na visualização da mucosa labial, mucosa bucal, sulcos do vestíbulo maxilar, gengiva, freios e vestíbulo mandibular foi registrada (lesões ulceradas, lesões esbranquiçadas, sangramentos, hiperkeratoses), e o paciente encaminhado para esclarecimento diagnóstico e atendimento necessário. Os dentes permanentes totalmente erupcionados, foram examinados através de inspeção com espelho plano e espátula de madeira, com auxílio de gaze para secar as superfícies dentárias e os pacientes encaminhados para tratamento e reabilitação oral. Os critérios recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1997) foram seguidos durante o exame.

### 5.1 COLETA DAS CÉLULAS EPITELIAIS

Antes da coleta todos os pacientes eram orientados a fazer um enxague bucal com água por um minuto com o objetivo de eliminar restos alimentares.

A coleta das células epiteliais da mucosa bucal foi realizada utilizando uma escova ginecológica (*Cytobrush*, Cooper Surgical, Trumbull, CT 06611 USA) para exame citológico, descartável, com cerdas de nylon, executando-se de forma suave cinco voltas em sentido horário, na mucosa bucal maxilar correspondente ao fundo de sulco vestibular posterior do lado direito e esquerdo. Após a coleta, as cerdas da escova foram passadas sobre a lâmina devidamente higienizada com álcool a 70% e, depois, acondicionadas em recipientes com álcool absoluto e vedados. As lâminas devidamente identificadas de 1 a 88 (total de lâminas), que correspondiam aos indivíduos dependentes químicos e não dependentes, foram embaladas em caixa de isopor e enviadas através dos Correios para a Universidade Federal do Rio Grande do Sul/laboratório de patologia para a realização da técnica de impregnação.

## 5.2 PROCESSAMENTO DAS LÂMINAS

A técnica de histomarcção pela prata foi realizada em colaboração com o laboratório de patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul assim como a contagem das AgNORs nas laminas.

O esfregaço citológico foi submetido à impregnação pela prata, como é descrito por Ploton *et al.* (1986), conforme os seguintes passos:

- desidratação com álcool etílico absoluto;
- pós - fixação em uma mistura de álcool etílico-ácido acético (solução 3:1) por 10 minutos;
- lavagem em água destilada;
- impregnação pela prata, com gotejamento da solução coloidal sobre as lâminas, colocadas em câmara úmida fechada e levadas à estufa por 20 minutos a 45°C; a solução coloide de prata deve ser preparada na hora de uso, pela dissolução de 2% de gelatina em solução aquosa de ácido fórmico a 1%, e misturada, numa proporção de 1:2 partes, com solução aquosa de nitrato de prata em concentração de 50%;
- duas Lavagens em água destilada aquecida a 45<sup>0</sup>C, para facilitar a remoção da gelatina, e uma em água destilada na temperatura ambiente;
- reidratação em três banhos de álcool etílico absoluto;
- clareamento em xilol;
- montagem em Permunt (Fisher ChemAlert®)<sup>1</sup>.

## 5.3 QUANTIFICAÇÃO

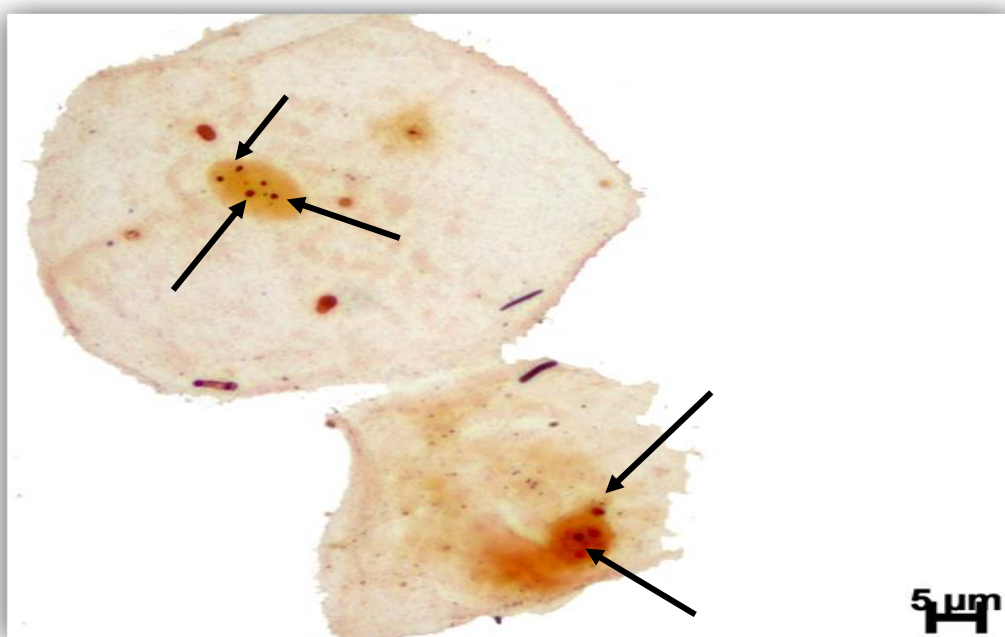
As primeiras 50 células, bem distendidas e não sobrepostas foram contadas em um microscópio binocular, em aumento 1000x, com óleo de imersão por um único examinador treinado, que desconhecia os grupos definidos. O examinador percorreu a lâmina sempre no mesmo sentido, da esquerda para a direita e desconhecia a qual grupo pertencia à lâmina. A quantificação foi realizada em um microscópio binocular (Olympus Optical Co. modelo CX41RF). A contagem das AgNORs seguiu os critérios

<sup>1</sup> A técnica foi adaptada por Isabel Lauxen e Márcia Oliveira para utilização em esfregaços citológicos da mucosa bucal. O tempo e a temperatura de impregnação pela prata devem ser adaptados de acordo com o tecido em estudo.

estabelecidos por Crocker, Boldy e Egan (1989), contando-se as estruturas esféricas negro-acastanhadas que aparecem dentro dos núcleos amarelados. AgNORs muito próximas, não permitindo a individualização, foram consideradas um único ponto. A partir da quantificação das AgNORs, foi calculada a média de AgNORs/núcleo (mAgNOR).

Um segundo parâmetro de avaliação foi o percentual de células com mais do que 1, 2, 3 e 4 AgNORs/núcleo (pAgNOR), de acordo com metodologia proposta por Xie *et al.* (1997) (Figura 1).

**Figura 1** – Presença de AgNOR em célula da mucosa jugal



Fonte: Autor

#### 5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados no programa *Microsoft Office Excel*. Após a tabulação, foi realizada a análise exploratória dos dados. Teste Qui-quadrado foi aplicado para comparar os grupos de dependentes e não dependentes. Após a observância de que os dados eram paramétricos, através da realização do teste Lévene, o teste *t* de *Student* foi empregado para comparar os dois grupos quanto à expressão média de número de núcleos de AgNOR. Para todos os testes foram consideradas diferenças estatisticamente significantes aquelas que apresentaram valores de *p value* (probabilidade de significância) iguais ou menores do que 5% (0,05). As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 15.0 para *Windows* (SPSS Inc. Chicago, IL, EUA).



## 6 RESULTADOS

O crescente avanço do uso de drogas ilícitas como cocaína e (ou) *crack* é um problema desafiador para a sociedade e seus governantes. A definição de políticas públicas articuladas envolvendo educação, saúde, segurança e ações de suporte familiar deveriam ser estabelecidas para tratar uma doença tanto médica quanto social considerando a complexidade do problema e o impacto para todos que estão próximos ao usuário. Profissionais da saúde e pesquisadores estão cada vez mais buscando conhecer o *crack* e suas consequências para o organismo. No entanto a abordagem desses pacientes é difícil e observamos poucos avanços com relação a estratégias públicas para prevenção e ações conjuntas para o tratamento dessa dependência.

A amostra deste estudo consistiu de homens, com idade variando entre 18 a 76 anos e média de idade semelhante entre os grupos dependentes químicos ( $51,79 \pm 14,14$ ) e não dependentes químicos ( $52,66 \pm 16,62$ ).

Os usuários de drogas *crack* e (ou) cocaína envolvidos neste estudo constituem uma população pouco receptiva e de difícil abordagem. São homens que se autodeclararam de cor preta ou parda, de baixa escolaridade 69,2% que não frequentaram o ensino fundamental ou o fizeram de forma incompleta, enquanto 20,5% concluíram o ensino médio. Durante a entrevista elevado percentual, 72,5% afirmou não ter interesse para atividades esportivas e culturais como futebol, música e ou cinema.

Quanto a situação conjugal, 22,5 % declaram - se casados. Em relação a emprego e renda, 41% dos indivíduos informaram que estavam empregados com carteira assinada, eram autônomos ou recebiam benefício do setor público, vivendo com menos de um salário mínimo vigente.

Quando perguntados onde moravam, 69% reside com a família e amigos e 28,2% são moradores de rua. Quanto a pratica religiosa 70% dos usuários revelaram ser cristãos. Elevado percentual dos participantes deste estudo é poli usuário, ou seja, consomem ao mesmo tempo cocaína, *crack*, maconha e outras drogas lícitas como o álcool e o tabaco. Embora durante o preenchimento do questionário 50% dos dependentes químicos tenham referido escovação dentária diária foi observada higiene bucal deficiente e, portanto, incoerente com a afirmativa. A veracidade das informações é um desafio para estudos junto a esta população.

Uma média de AgNOR significativamente maior foi registrada no grupo dos indivíduos não dependentes químicos ( $p=0,04$ ), bem como a porcentagem de células com

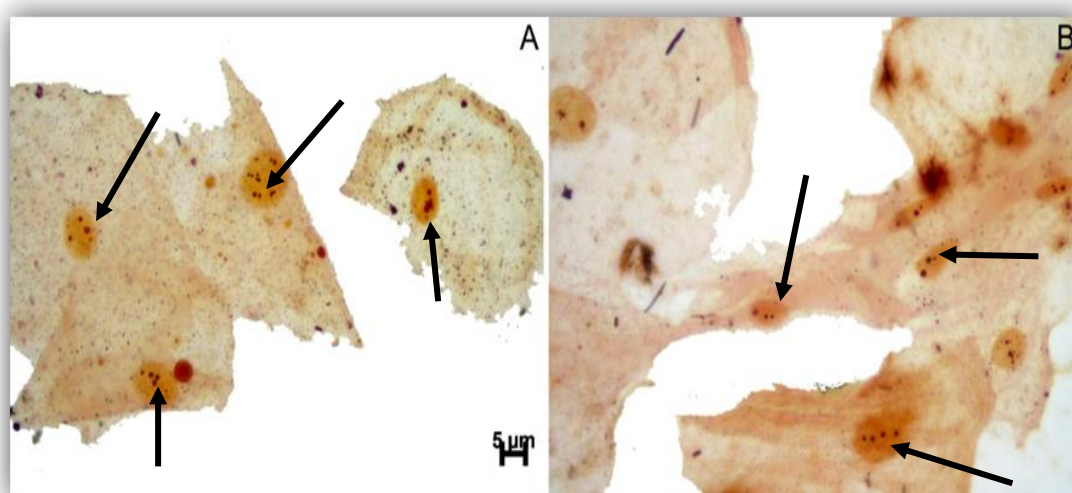
3 ou 4 AgNOR/núcleo (pAgNOR > 3 e >4) ( $p \leq 0,02$ ) (Tabela 2, Figuras 2A (não dependentes químicos) e 2B ( dependentes químicos)).

**Tabela 2** – Média de AgNORs/núcleo (mAgNORs) e percentual de células com mais do que 1, 2, 3 e 4 AgNORs /núcleo (pAgNOR)

	CONTROLE	DEPENDENTE DE CRACK OU COCAÍNA	Valor de P (TESTE t)
AgNOR	3,03 ± 0,345	2,87 ± 0,34	0,04
pAgNOR >1	93,06 ± 5,59	90,92 ± 7,14	0,16
pAgNOR > 2	66,97 ± 13,39	62,56 ± 13,65	0,17
pAgNOR > 3	35,06 ± 1 4,79	25,90 ± 11,25	0,004
pAgNOR > 4	11,47 ± 11,53	6,36 ± 5,91	0,02

Fonte: Autoria própria.

**Figuras 2A e 2B** – Média de AgNORs/núcleo (mAgNOR) e percentual de células com mais do que 1, 2, 3 e 4 AgNORs/núcleo (pAgNOR)



Fonte: Autor.

Conforme análise descritiva da população estudada apresentada na Tabela 3, observou-se uma média ( $\pm$ DP) de idade semelhante ( $p=0,73$ ) entre os grupos dependentes químicos ( $51,79 \pm 14,14$ ) e não dependentes químicos ( $52,66 \pm 16,62$ ). Em ambos os grupos, houve maior prevalência de indivíduos na faixa etária igual ou superior a 56 anos ( $p=0,73$ ) e autodeclarados pretos ou pardos ( $p=0,17$ ).

Diferenças relacionadas às demais variáveis sociodemográficas foram registradas entre os grupos. O nível de escolaridade foi significativamente menor no grupo de dependentes químicos ( $p < 0,001$ ). Nesse grupo, 69,2% dos indivíduos relataram não ter frequentado o ensino fundamental ou o fizeram de forma incompleta; 20,5% concluíram o ensino médio; e apenas 10,3 % concluíram o ensino superior. No grupo de não depen-

dependentes químicos, registrou-se uma maior parcela dos indivíduos que cursaram o ensino médio (62,5%), seguida de 27,5% para o ensino fundamental e 10% para o ensino superior (Tabela 3).

Avaliando a renda mensal, constatou-se que 94,9% dos indivíduos do grupo de dependentes químicos vivia com menos de um salário mínimo vigente (R\$ 998,00). Já o grupo de não dependentes químicos apresentou uma renda significativamente maior ( $p < 0,001$ ), com 54,1% recebendo valor igual ou superior a um salário mínimo. Outro aspecto relevante foi a presença do Estado como o maior provedor de renda, seja através de benefício da previdência, aluguel social ou recebimento de pensão entre os grupos. Alguns indivíduos preferiram não responder sobre como conseguiam mensalmente recursos para a sobrevivência, fato que foi mais frequente no grupo de dependentes químicos.

Para a variável trabalho, foi registrada, no grupo de dependentes químicos, situação menos favorável quando comparada à do grupo de não dependentes químicos ( $p < 0,001$ ). Quando questionados sobre a atividade laborativa, 41% dos indivíduos do grupo de dependentes químicos informaram que estavam empregados com carteira assinada, eram autônomos ou recebiam benefício do setor público (auxílio moradia, aposentadoria, benefício), enquanto 59% não referiram nenhuma atividade que gerasse renda. No grupo de não dependentes químicos, 97% dos indivíduos se encontravam empregados e (ou) geravam renda de forma autônoma.

Em relação ao estado civil, uma parcela significativamente maior do grupo não dependentes químicos (57,5%) declarou-se casada, em relação a 22,5 % do grupo de indivíduos dependentes químicos ( $p = 0,001$ ). Quando questionados sobre o local de moradia nos últimos 6 meses, os indivíduos dependentes químicos (69%) e não dependentes químicos (97,5%) relataram residir em casa própria, com os pais ou amigos, registrando-se diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,001$ ). Uma maior parcela de moradores de rua (28,2%) foi observada no grupo de dependentes químicos, e não houve relato de indivíduos residindo em instituições tanto para o grupo de dependentes químicos como para o grupo de não dependentes.

Quando questionados se foram criados pelos pais, também foi observada uma diferença em relação às respostas entre os grupos ( $p = 0,04$ ). O grupo de não dependentes químicos apresentou percentual de resposta positiva de 92,1%, enquanto que no grupo dos dependentes químicos essa variável obteve 74,4% dos relatos.

Para a variável “religião”, 70% dos indivíduos do grupo de dependentes químicos revelaram ser cristãos e, entre os não dependentes, 90% dos indivíduos também se declararam cristãos; os valores para essa variável mostraram-se estatisticamente diferentes entre os grupos ( $p=0,02$ ).

Quanto abordados sobre motivações e interesses como artes e futebol, respostas semelhantes foram registradas entres os grupos ( $p=0,12$ ), prevalecendo o desinteresse ou pouca motivação, com 72,5% para o grupo de dependentes químicos e 51,3% para os não dependentes.

**Tabela 3** – Comparação entre o grupo caso e grupo de controle quanto a características socio-demográficas

Variáveis	Dependência de crack e (ou) cocaína					
	N	Não	Sim	OR	95% IC	P
<b>Idade (anos)</b>				1.17	0.48-2.88	0,73 <sup>a</sup>
<56 anos	36 (46,7%)	19 (48,7%)	17 (44, 7%)			
≥56 anos	41 (53,3%)	20 (51,3%)	21 (55, 3%)			
Média (±DP)	77 (100%)	52,66±16,62	51,79± 4,14			
<b>Nível educacional</b>						<b>0,000<sup>b</sup></b>
Ensino Superior	8 (10,1%)	4 (10%)	4 (10, 3%)			
Ensino Médio	33 (41,8%)	25 (62, 5%)	8 (20, 5%)			
Ensino Fundamental ou menos	38 (48,1%)	11 (27, 5%)	27 (69, 2%)			
<b>Renda</b>				21.76	4.56-103.87	<b>0,000<sup>b</sup></b>
≥ R\$ 998,00	22 (29%)	20 (54, 1%)	2 (5, 1%)			
< R\$ 998,00	54 (71%)	17 (45, 9%)	37 (94, 9%)			
<b>Estado Civil</b>						<b>0,001<sup>a</sup></b>
Casado	32 (41,5%)	23 (57, 5%)	9 (22, 5%)			
Solteiro, separado ou viúvo	46 (58,5%)	15 (37, 5%)	31 (77, 5%)			
<b>Trabalho</b>				54.63	6.79-439-69	<b>0,000<sup>b</sup></b>
Empregado, ganha benefício, só estuda	54 (71%)	38 (97, 4%)	16 (41%)			
Não ganha benefício, não estuda	24 (26,4%)	1 (2, 6%)	23 (59%)			
Nenhum	2 (2,6%)	2 (5%)	0 (0%)			
<b>Cor da pele</b>				1.25	0.62-8.18	0,17 <sup>b</sup>
Branca	12 (15%)	8 (20%)	4 (10%)			
Preta ou parda	68 (85%)	32 (80%)	36 (90%)			
<b>Religião</b>				3.86	1.12-13.26	<b>0,02<sup>b</sup></b>
Cristão	64 (80%)	36 (90%)	28 (70%)			
Agnóstico	16 (20%)	4 (10%)	12 (30%)			
<b>Onde viveu nos últimos 6 meses</b>				4.02	1.01-16.01	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Casa própria ou casa dos pais ou de amigos	66 (60%)	39 (97, 5%)	27 (69, 2%)			
Na rua	12 (15%)	1 (2, 5%)	11 (28, 2%)			
Instituições	12 (15%)	0 (0%)	12 (15, 2%)			
<b>Foi criado pelos pais</b>						<b>0,04<sup>b</sup></b>
Sim	64 (83,1%)	35 (92, 1%)	29 (74, 4%)			
Não	13 (16,9%)	3 (7, 9%)	10 (25, 6%)			
<b>Interesses</b>						0,12 <sup>b</sup>
Artes	29 (36,7%)	18 (46, 2%)	11 (27, 5%)			
Sem interesse	49(62%)	20 (51, 3%)	29 (72, 5%)			
Futebol	1 (1,3%)	1 (2, 6%)	0 (0%)			

<sup>a</sup> Teste Qui-quadrado. <sup>b</sup> Teste Exato de Fisher. DV= desvio padrão, IC = intervalo de confiança, OR = odds ratio, n = número de indivíduos que apresentam a condição dentro do grupo

Fonte: Resultado de análise, 2019.

O consumo do tabaco entre os grupos teve registro positivo de 12,5% no grupo de não dependentes químicos e de 30% no grupo de dependentes químicos.

Consumo consideravelmente maior de bebidas alcoólicas foi observado no grupo de dependentes químicos, com registros positivos de 40% em relação a 17,5% do grupo não dependentes químicos ( $p=0,03$ ) (Tabela 4).

Os questionamentos sobre os hábitos de higiene bucal revelaram condições significativamente mais favoráveis para o grupo de não dependentes químicos ( $p<0,001$ ). Maior parcela da população do estudo relatou realizar escovação dental diariamente, com 95% do grupo de não dependentes químicos e 50% do grupo de dependentes químicos. Quanto ao uso do fio dental 73,7% do grupo de não dependentes químicos e 97,4% do grupo de dependentes químicos relataram que não utilizavam o fio dental frequentemente (Tabela 4).

**Tabela 4** – Comparação entre o grupo caso e controle quanto ao uso de álcool, tabaco e hábitos higiênicos

Variáveis	Dependência de crack/cocaína					
	N	Não	Sim	OR	95% IC	P
<b>Fumante de tabaco</b>				3.00	0.95-9.53	0,06 <sup>a</sup>
Não	63 (78,7%)	35 (87,5%)	28 (70%)			
Sim	17 (21,3%)	5 (12,5%)	12 (30%)			
<b>Faz uso de álcool</b>				3.14	1.12-8.82	<b>0,03<sup>a</sup></b>
Não	57 (71,2%)	33 (82,5%)	24 (60%)			
Sim	23 (28,8%)	7 (17,5%)	16 (40%)			
<b>Escova dentes diariamente</b>				19.00	4.03-89.62	<b>0,000<sup>b</sup></b>
Sim	58 (72,5%)	38 (95%)	20 (50%)			
Não	22 (27,5%)	2 (5%)	20 (50%)			
<b>Usa fio dental</b>				13.21	1.59-109.37	<b>0,003<sup>b</sup></b>
Sim	11 (14,5%)	10 (27%)	1 (2,6%)			
Não	65 (85,5%)	28 (73,5%)	37 (97,4%)			

<sup>a</sup> Teste Qui-Quadrado. <sup>b</sup> Teste Exato de Fisher; DV = desvio padrão, IC = intervalo de confiança, OR = odds ratio, n = número de indivíduos que apresentam a condição dentro do grupo

Fonte: Resultado de análise, 2019.

A via de administração mais comum da cocaína foi a intranasal (55%), seguida pela oral (45%). Mais de 95% dos indivíduos relataram fazer uso de crack há menos de 5 anos. Quanto à frequência do uso, 85% dos dependentes químicos faziam uso da droga menos de 4 vezes ao dia, e as formas de uso mais comuns, entre os indivíduos envolvidos neste estudo, foram: cheirada, friccionada na gengiva, engolida ou queimada (80%). Aproximadamente 90,5% dos indivíduos relataram que tinham menos de 5 anos de uso da cocaína; 63,2% dos dependentes químicos informaram que consumiam a

droga mais de 4 vezes ao dia, e a forma de uso mais referida foi a cheirada (55%) (Tabela 5).

**Tabela 5** – Análise dos indivíduos dependentes de *crack* e (ou) cocaína quanto a tempo, forma e frequência de uso das drogas

Variáveis	Frequência (%)
<b>Tempo de uso do <i>crack</i> (anos)</b>	
< 05 anos	9 (97,5%)
≥ 05 anos	1 ( 2,5%)
<b>Frequência de uso do <i>crack</i></b>	
< 04 vezes ao dia	34 (85%)
≥ 04 vezes ao dia	6 (15%)
<b>Forma de uso do <i>crack</i></b>	
Cheirada	8 (20%)
Esfregada na gengiva, engolida, queimada	32 (80%)
<b>Tempo de uso da cocaína (anos)</b>	
< 05 anos	19 (90,5%)
≥ 05 anos	2 (9,5%)
<b>Frequência de uso da cocaína</b>	
< 04 vezes ao dia	7 (36,8%)
≥ 04 vezes ao dia	12 (63,2%)
<b>Forma de uso da cocaína</b>	
Cheirada	22 (55%)
Esfregada na gengiva, engolida, queimada	18 (45%)

Fonte: Resultado de análise, 2019.

## 7 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram uma redução da média de NORs impregnadas pela prata nos usuários de *crack* e (ou) cocaína em relação àqueles não usuários das drogas, apesar de outros estudos mostrarem que o uso dessas substâncias podem induzir alterações significativas em células epiteliais normais (ALMEIDA *et al.*, 2012; COLODEL *et al.*, 2009; LIMA *et al.*, 2007; PARRY *et al.*, 1996; WOYCEICHOSKI *et al.*, 2008) incluindo estudos que tratam do método de impregnação das NORs pela prata (AgNOR) nesta população (AHMED; BABIKER, 2009; FREITAS; DE ARAÚJO; ARAÚJO, 1993; CHATTOPADHYAY; RAY, 2008; KAPILA; NATARAJAN; BOAZ, 2017; THIELE, 2013).

A exposição ao *crack* causa alterações nucleares intimamente relacionadas à citotoxicidade como a cariólise em células orais indicando que a cocaína e (ou) *crack* é capaz de induzir quebra cromossômica e morte celular nas células da mucosa bucal dos usuários (OLIVEIRA, 2015).

A utilização da citologia esfoliativa tem viabilizado estudos sobre fatores de risco em mucosa oral de humanos avaliando a proliferação celular (MATHEUS, 2012; SHARMA; SAXENA, 2012; WOYCEICHOSKI, 2008) e diversos autores já demonstraram que o consumo de fumo induz ao aumento da proliferação celular na mucosa bucal (SALGUEIRO, 2017; SAMPAIO *et al.*, 1999; RIBEIRO; VASCONCELOS; ANDRADE FILHO, 2015).

A técnica de AgNOR marca as regiões organizadoras de nucléolo (NORs) que foram descritas primeiramente por Heintz (1931) e por McClintock (1934) como sendo as regiões marcadas de cromatina, como estruturas redondas intranucleares de cor marrom-café (DERENZINI, 2000). As NORs, encontram-se aumentadas em número de acordo com a velocidade da atividade celular cuja análise pode ser realizada por contagem, pelo padrão de distribuição dos pontos negros ou acastanhados dentro do núcleo sob microscopia de luz e também através da medida da área ocupada (BOHN *et al.*, 2011; DERENZINI, 2000; FREITAS; DE ARAÚJO, ARAÚJO 1993; TORRIANE, 2013; ZACZEK, 1996).

De acordo com a literatura, o número de AgNOR está relacionado não apenas com proliferação celular, mas também, com variações na atividade metabólica e transcricional (COLEMAN, 1996; MAMAIEV *et al.*, 1997).

A partir da quantificação das AgNORs são calculados a média de

AgNORs/núcleo (mAgNOR) bem como o percentual de células com mais do que 1, 2, 3 e 4 AgNORs/núcleo (pAgNOR). Essa metodologia foi utilizada na população deste estudo, mas, como a área ocupada pelas NORs não foi avaliada, essa poderia ser uma limitação inicial. É importante referir que a análise das AgNORs tem sido empregada em diversos estudos como bio marcador (VIEIRA, 2013) incluindo populações que fazem uso de álcool, tabaco e *crack*, (medicamentos (VIDIGAL; SILVA; VIDIGAL, 2011) e prognóstico de doenças neoplásicas (XIE *et al.*, 1997).

Embora os resultados deste estudo tenham revelado que os indivíduos do grupo de não dependentes químicos apresentaram alterações significativas nas células epiteliais orais evidenciadas pelo maior número de AgNORs e pela porcentagem de células com 3 ou 4 AgNOR/núcleo (pAgNOR > 3 e >4), isso não significa dizer que as células epiteliais de usuários de cocaína e (ou) *crack* não tenham alterações celulares, uma vez que mostram síntese proteica. Nesse sentido, alguns estudos mostram uma maior atividade de células epiteliais obtidas de mucosa da boca de dependentes de *crack* e (ou) cocaína promovendo ceratinização (LIMA *et al.*, 2007; WOYCEICHOSKI *et al.*, 2008;).

Fligiel *et al.* (1997) no entanto, analisando biopsias de usuários de drogas como *crack*, cocaína, álcool e tabaco observaram que quando o uso do *crack* estava associado as drogas lícitas, o *crack* promovia mais injúrias do que quando fumado isoladamente.

Apesar de esses estudos apresentarem resultados contraditórios com o presente estudo, algumas hipóteses podem ser apontadas para explicar os resultados aqui obtidos.

As células epiteliais levariam mais tempo para completar todo o ciclo celular e, dessa forma, poderiam ser retardadas a biogênese ribossômica e a síntese proteica consequente (DERENZINI *et al.*, 1998). Além disso, a população deste estudo apresentava média de 56 anos, o que poderia influenciar, de fato, para uma atividade proliferativa dificultada (KAPILA; NATARAJAN; BOAZ, 2017; SELVI *et al.*, 2015).

Também é possível que genes supressores de tumor, como o P53 e pRb, influenciem no processo, uma vez que eles podem dificultar a transcrição de genes ribossomais (VOIT; SCHÄFER; GRUMMT, 1997).

A literatura mostra que a administração crônica de etanol em ratos reduz o número de AgNORs e a síntese proteica de biossíntese ribossomal em relação ao grupo controle (GARCÍA-MORENO *et al.*, 2002), gerando a possibilidade de um retardo no dano provocado, de difícil detecção pela técnica do AgNOR em adição. A exposição aguda a cocaína e (ou) *crack* parece ser mais genotóxica do que mutagênica em ratos



(YUJRA *et al.*, 2016). Em estudo prévio do nosso grupo de pesquisa, registrou-se que a frequência de micronúcleos foi significativamente maior em usuários de cocaína e (ou) *crack* em relação ao grupo de controle (OLIVEIRA, 2015).

É importante ressaltar que, para reduzir custo, os usuários misturam a droga com outras substâncias, como pó de mármore, giz, talco, farinha, lactose, sacarose e sais de baixo custo, como bicarbonato de sódio e sulfato de magnésio, cafeína, lidocaína, efedrina, fenciclidinina e quinina (CHASIN; SALVADORI, 1996). Esta associação de substâncias torna difícil estabelecer parâmetros de comparação, tanto pelo consumo diversificado de substâncias quanto pela imprecisão no quantitativo dos componentes na composição das drogas (CIMA; CORRÊA, 2014; TORRIANE, 2013) e, possivelmente, no número de NORs.

Neste estudo, usuários de drogas eram poliusuários e consumiam ao mesmo tempo álcool, tabaco e maconha além da cocaína e ou *crack*, o que torna a amostra mais heterogênea, semelhante ao apontado em outros estudos (ALBINI *et al.*, 2015; BASTOS; BERTONI, 2014; MARQUES *et al.*, 2012; TEIXEIRA NETO, 2009). Sendo que o álcool e o tabaco eram os mais usuais concomitantemente.

Um outro aspecto importante é a forma de consumo da droga entre pessoas com idade mais avançada(a partir da quarta década de vida). Segundo dados internacionais, a forma de uso para estes indivíduos é recreativa e eventual (UNODOC, 2018).

Woyceichoski *et al.*(2008) em estudo envolvendo 20 usuários de *crack* e 20 não usuários, relataram alterações citomorfométrica em células de usuários de *crack*, revelando que o *crack* induziu alterações significativas nas células epiteliais orais com redução da área nuclear e da relação núcleo/citoplasma. Contudo salienta o fato do uso associado do *crack* a outras drogas como álcool e tabaco que apresentam risco para as células.

Torriane (2013), em estudo que avaliou a proliferação celular em dois sítios da mucosa bucal de indivíduos expostos a cocaína e *crack* de forma isolada e indivíduos não usuários, afirmou que não se pode concluir que o *crack* de forma isolada seja o responsável pela indução da proliferação celular.

O tamanho da amostra deste estudo poderia ter sido maior para ampliar seu poder de detectar diferenças ou efeitos, com base em critérios utilizados em estudos prévios.

Entretanto, a amostra reduzida é justificável, uma vez que essa população é de difícil acesso, é rara (pouco frequente, geograficamente concentrada ou espalhada) e

considerada oculta (por comportamentos ilegais ou especiais) (BASTOS; BERTONI, 2014). Portanto, a população-alvo desse estudo é complexa.

O perfil sociodemográfico da população deste estudo mostrou uma média de idade de 56 anos, o que diverge de outras pesquisas (BASTOS; BERTONI, 2014; DIAS; ARAUJO; LARANJEIRA, 2011; FALCÃO *et al.*, 2015; OLIVEIRA, 2015; TEIXEIRA; ENGSTROM; RIBEIRO, 2017).

Depreende-se, desses resultados, que o consumo de drogas alcança a todos e parece sem limites, uma vez que os indivíduos avaliados apresentavam faixa etária mais ampliada. A dependência química entre os idosos ainda é pouco estudada e relatada, e os dados epidemiológicos são escassos no Brasil (UNODOC, 2018). Os trabalhos publicados sobre o tema caracterizam mais os indivíduos jovens (FERREIRA FILHO *et al.*, 2003; MARQUES *et al.*, 2012; BASTOS; BERTONI, 2014; ALBINI *et al.*, 2015; MARQUES *et al.*, 2015; OLIVEIRA, 2015; TEIXEIRA; ENGSTROM; RIBEIRO, 2017; TEIXEIRA NETO, 2017).

Entre os mais jovens, usuários de drogas participantes desta pesquisa, a motivação para o envolvimento com as drogas foram as mesmas referidas em outros estudos. Inicialmente, foi curiosidade, autoafirmação, influência dos outros, tentativa de mudar sentimentos negativos, poder, liberdade, invulnerabilidade, desejo de ser aceito (MARQUES *et al.*, 2012; ALVAREZ; GOMES; XAVIER, 2014; BASTOS; BERTONI, 2014; MARQUES *et al.*, 2015; TEIXEIRA NETO, 2017), para os idosos o uso é recreativo ou ocasional, levado por problemas familiares, perda de pessoas queridas, além de depressão e abandono familiar (UNODOC, 2018).

Ferreira Filho *et al.* (2003) relata em trabalho publicado sobre usuários de cocaína e *crack*, que um dos problemas em estudos envolvendo usuários de drogas é a confiabilidade das informações obtidas através de questionário, já que essas drogas têm como característica embotar a realidade dos fatos, e o uso de drogas ilícitas pode ainda levar os adictos a omitir informações sinceras e verídicas. Neste estudo também foi observada a pouca receptividade em responder as questões e, em alguns momentos, o silêncio.

Durante o trabalho de coleta de dados, alguns dos dependentes químicos se recusaram a responder ao questionário, embora esse fato não tenha comprometido os resultados do presente estudo. Talvez, a baixa escolaridade desses usuários tenha influenciado nesse aspecto, pois 69,2 % dos dependentes químicos não tinham concluído o ensino fundamental, 30,8% não sabiam ler nem escrever, 20,5% concluíram

o ensino médio e 10,3% concluíram o ensino superior, ao contrário do grupo de não dependentes químicos. Em relação ao nível de escolaridade superior, ambos os grupos apresentaram percentuais semelhantes. Sabe-se que o uso contínuo da droga impede que o dependente químico exerça qualquer atividade que dependa de atenção, comprometimento e responsabilidade (NAPPO; GALDURÓZ; NOTO, 1994; OLIVEIRA, 2015).

Em relação à renda mensal, constatou-se que 95% do grupo de dependentes químicos (DQ) viviam com menos de um salário mínimo vigente (R\$ 998,00) e cerca de 70% moravam com a família ou amigos, enquanto 28,2% moravam na rua dado considerado baixo em relação aos achados de Bastos e Bertoni (2014) e de Teixeira Neto (2009) e 15,2% residiam em instituições de acolhimento, dado concordante com o de Bastos e Bertoni (2014). Já o grupo não dependente químico (NDQ) apresentou uma renda significativamente maior ( $p < 0,001$ ), com 54,1% recebendo valor igual ou superior a um salário mínimo. Outros estudos envolvendo população de usuários de *crack* e cocaína em Salvador (BA) mostraram que eles têm um menor nível educacional e renda *per capita* inferior em relação a outras populações não dependentes químicas, além um maior número de lesões de mucosa bucal (OLIVEIRA, 2015; TEIXEIRA NETO, 2009; 2017).

Quanto aos cuidados higiênicos, o trabalho mostrou que a condição de higiene oral e geral desses pacientes é precária, embora 50% informasse escovar os dentes diariamente, dado semelhante ao do estudo de Cima e Corrêa (2014). Quanto ao uso do fio dental, quase 100% não o utilizavam. O percentual de escovação diária neste estudo supera o apresentado em outros estudos (BASTOS; BERTONI, 2014; COLODEL *et al.*, 2009; OLIVEIRA, 2015; TEIXEIRA NETO, 2009).

O percentual elevado de escovação diária apontado neste estudo pode estar associado ao fato de os dependentes químicos envolvidos nesta pesquisa manterem a convivência familiar ou com amigos (69,2%). No entanto, é importante relatar que outras populações de usuários de cocaína e *crack*, em Salvador, Bahia, em estudos anteriores, apresentaram condição de higiene oral precária e nunca receberam orientação de higiene oral (TEIXEIRA NETO, 2009; 2017; OLIVEIRA, 2015).

Por fim, é possível que a diversidade de substâncias contidas na composição das drogas cocaína e (ou) *crack* e a frequência do consumo possa ter reduzido o número de AgNORs nos usuários participantes deste estudo, bem como uma resposta mais lenta ao dano com reflexo na síntese proteica.

Em adição, os dados sociodemográficos são similares a outros relatados na literatura, como a baixa renda, baixa escolaridade e motivações para o consumo das drogas, diferindo na média de idade e manutenção dos vínculos afetivos.

Portanto, apesar da presente investigação, outros estudos envolvendo essa população negligenciada e complexa devem ser realizados para validar nossos resultados.

## 8 CONCLUSÃO

Dentro dos limites deste estudo, conclui-se que o uso de *crack* e cocaína reduziu a atividade proliferativa das células epiteliais bucais de usuários de *crack* e cocaína. A média de AgNOR foi significativamente maior no grupo de controle do que no grupo de usuários ( $p=0,04$ ), bem como a porcentagem de células com 3 ou 4 AgNOR/núcleo ( $p_{\text{AgNOR} > 3 \text{ e } >4} \leq 0,02$ ).

Os resultados deste estudo, entretanto, não permitem afirmar que as células epiteliais de usuários de cocaína e (ou) *crack* não tenham alterações celulares, uma vez que mostram síntese proteica.

A população envolvida neste estudo difere das dos demais estudos, pois apresenta média de idade 56 anos, utiliza a droga de forma recreativa e por manter vínculos familiares. Em relação aos demais dados sociodemográficos, ela apresenta semelhanças com as de outros estudos no que diz respeito à desassistência e à ausência de políticas públicas.

## REFERÊNCIAS

AHMED, H. G.; BABIKER, A. E. Assessment of cytological atypia, AgNOR and nuclear area in epithelial cells of normal oral mucosa exposed to toombak and smoking. **Rare Tumors**, [s.l], v.1, n.1, p. e18, 22 July 2009. DOI: 10.4081/rt.2009.e18.

AHMED, H. G. *et al.* Oral epithelial atypical changes in apparently healthy oral mucosa exposed to smoking, alcohol, peppers and hot meals, using the AgNOR and Papanicolaou staining techniques. **Diagn. Cytopathol.** New York, v.38, n.7, p. 489-495, July 2010. DOI: 10.1002/dc.21224.

ALBINI, M. B. A. *et al.* Perfil sociodemográfico e condição bucal de usuários de drogas em dois municípios do Estado do Paraná, Brasil. **Rev. Odontol. UNESP**, Marília, v.44, n. 4, p. 244-249, Jul. / ago. 2015. DOI: 10.1590/1807-2577.1068.

ALMEIDA, F. C. S. *et al.* Fatores Prognósticos no Câncer de Boca [Prognostic Factors in Oral Cancer]. **Rev. bras. Ciênc. Saúde**, João Pessoa, v.15, n.4, p. 471-478, 2011.

ALMEIDA, T. C. *et al.* Analysis of oral mucosa of users of crack through micronucleus technique. **Clin. Lab.** Zaragoza, v. 58, n.11-12, p. 1269-1275, 2012.

ALVAREZ, S. Q.; GOMES, G. C.; XAVIER, D. M. Causas da dependência química e suas consequências para o usuário e a família. **Rev. Enferm. UFPE on line**, Recife, v.8, n.3, p. 641-648, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV)**. Porto Alegre: ARTMED, 1994.

ANTONIAZZI, R. P. *et al.* Efeito do crack nas condições bucais: revisão de literatura. **Review braz j. periodontol.** [s.l], v. 23, n. 1, p.13-18, 2013.

BARSKY, S. H. *et al.* Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. **J. natl. cancer inst.**, Cary, v. 90, n.16, p. 1198-1205, Aug. 1998.

BARBON, F. *et al.* **Micronúcleos e sua relação com o diagnóstico de patologias**. Escola de Odontologia, Faculdade Meridional/IMED, Brasil, 2012. Disponível em: [https://www.imed.edu.br/Uploads/paulawietholter\\_ricardoantunesflores\\_claricesaggin\\_ilianrigo\(%C3%A1rea2\).pdf](https://www.imed.edu.br/Uploads/paulawietholter_ricardoantunesflores_claricesaggin_ilianrigo(%C3%A1rea2).pdf). Acesso em: 03 jul. 2018.

BASTOS, F. I.; BERTONI, N. **Pesquisa Nacional sobre o uso de crack**. Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ, 2014. Disponível em: [www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/10019/2/UsodeCrack.pdf](http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/10019/2/UsodeCrack.pdf). Acesso em: jan. 2015.

BEZMALINOVIC, Z.; GONZALEZ, M.; FARR, C. Oropharyngeal injury possibly due to free-base cocaine. **N. Engl. j. med.**, Boston, v.319, n. 21, p.1420-1421, nov. 1988. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3185660>. Acesso em: 10 abr. 2017.

BOHN, J. C. *et al.* Avaliação da atividade proliferativa da mucosa oral de usuários do crack. **Dens**, Curitiba, v.19, n.2, 2011. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/dens/article/view/24064/17857>. Acesso em: 08 dez. 2018.

BROWN, R.S.; JOHNSON, C. D. Corrosion of dental gold restorations from inhalation of “*crack*” cocaine. **Gen. Dent.**, Chicago, p. 242-246, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Coordenação Nacional de DST/Aids. **A Política do Ministério da Saúde para atenção integral a usuários de álcool e outras drogas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.60 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRASIL. Secretaria Nacional Antidrogas – SENAD. Gabinete de Segurança Institucional. **I Levantamento nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira**. Brasília: SENAD, 2007.

BRASIL. Secretaria Nacional Antidrogas – SENAD. Gabinete de Segurança Institucional. **II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país: 2005**. São Paulo: CEBRID/ UNIFESP, 2006.

CANO, L. C. *et al.* Análisis del marcador AgNOR en leucoplasia carcinoma escamocelular oral. **Med. Oral**, Madrid, v.7, p. 17-25, 2002. ISSN: 1137-2834.

CARLINI, E. A.; NAPPO, S. A.; GALDUROZ, J. C. A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. **Rev. ABP-APAL**, São Paulo, v. 4, n. 15, p. 121-127, out. /dez.1993.

CARLINI, E. A. *et al.* Drogas psicotrópicas - o que são e como agem. **Revista IMESC**, São Paulo, n. 3, p. 9-35, 2001.

CASTRO, R. A. *et al.* Crack: farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos clínicos e tóxicos. **Rev. Méd. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 25, n. 2, p. 253-259, 2015.

CHASIN, A. A. M.; SALVADORI, M. C. Estimulantes do sistema nervoso central. In: Oga S. Fundamentos de toxicologia. São Paulo: Atheneu, p.251-69, 1996.

CHATTOPADHYAY, A.; RAY, J. G. AgNOR cut-point to distinguish mild and moderate epithelial dysplasia. **J. oral pathol. med.**, Copenhagen, v. 37, n. 2, p.78-82, Mar. 2008. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00585.x.

CHOWDHRYA, A. *et al.* Quantitative estimation of AgNORs in normal, dysplastic and malignant oral mucosa. **Biomed. pap med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.**, Prague, v.158, n. 2, p. 282-287, June 2014 .

CIMA, T.; CORRÊA, K. Alterações bucais em dependentes químicos. **J. Oral Investigation**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 8-12, 2014. Disponível em: <https://seer.imed.edu.br/index.php/JOI/article/view/1047>. Acesso em: 23 fev. 2017.

CLARO, H. G. *et al.* Perfil e Padrão de uso de crack de crianças e adolescentes em situação de rua: uma revisão integrativa. **SMAD. Rev. eletrônica. Saúde mental álcool drog.** Ribeirão Preto, v.10, n.1, p. 35-41, jan. /abr. 2014.

COLODEL, E. *et al.* Alterações Bucais presentes em dependentes químicos. **Rev. Sul-Bras. Odontol.** Joinville, v. 6, n. 1, p. 44-47, 2009.

COLEMAN, H. G. *et al.* Nucleolar organizer regions (AgNOR) in odontogenic cysts and ameloblastomas. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 25, p. 436-440, 1996.

COSTA, A. L. L. *et al.* PCNA/AgNOR and Ki-67/AgNOR double staining in oral squamous cell carcinoma. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 28, p. 438-441, 1999.

COSTA, S. *et al.* Fatores Sociodemográficos e condições de saúde bucal em drogadependentes. **Pesq. Bras. Odontopediatria clín. integr.** João Pessoa, v. 11, n.1, p. 99-104, jan. /mar.2011.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). **Diretrizes gerais médicas para assistência integral ao dependente do uso do crack.** 2011. Disponível em: <http://portal.cfm.org.br/images/stories/pdf/cartilhacrack2.pdf>. Acesso em: jan. 2015.

COUTINHO, A. *et al.* Perfil sócio demográfico de pacientes dependentes químicos acolhidos em uma comunidade terapêutica. **Revista REENVAP**, [s.l.], v.1, n.7, 2014. ISSN eletrônico: 2237-7646.



COUTINHO, E. S. F. *et al.* Patterns of alcohol consumption in Brazilian adolescents. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 1s-9s, 2016. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/295395022\\_ERICA\\_Patterns\\_of\\_alcohol\\_consumption\\_in\\_Brazilian\\_adolescents](https://www.researchgate.net/publication/295395022_ERICA_Patterns_of_alcohol_consumption_in_Brazilian_adolescents). Acesso em: 12 ago. 2016.

CROCKER, J.; BOLDY, D. A. R.; EGAN, M. J. How should we count AgNORs? Proposals for a standardized approach. **J. Pathol.**, Edinburgh, v.158, n. 3, p.185-188, 1989. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2475599>. Acesso em: 20 maio 2017.

DEAN, A. G.; SULLIVAN, K. M.; SOE, M. M. **OPENEPI** - Estatísticas epidemiológicas de código aberto para a saúde pública. 2013. Disponível em: <http://www.openepi.com/samplesize/ssmean.htm>. Acesso em: ago.2019.

DERENZINI, M. The AgNORs. **Micron**, Oxford, v. 31, n. 2, p.117-120, Apr. 2000.

DERENZINI, M. *et al.* Nucleolar function and size in cancer cells. **Am. j. pathol.** New York, v. 152, n.5, p. 1291-1297, 1998.

DERENZINI, M.; PLOTON, D. Interphase nucleolar organizer regions in cancer-cells. **Int. Rev. Exp. Pathol.**, United States, v.32, p. 149-192, 1991.

DUAILIBI, L. B.; RIBEIRO, M.; LARANJEIRA, R. Profile of cocaine and crack users in Brazil: [review]. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 24, supl.4, p.s545-s557, 2008.

DE FREITAS, T. A. B. *et al.* Genomic instability in human lymphocytes from male users of crack cocaine. **Int. j. environ. Res. public health**, Basel, v.11, n. 10, p.10003-10015, Sept. 2014. DOI: 10.3390/ijerph111010003.

DIAS, A. C.; ARAUJO, M. R.; LARANJEIRA, R. Evolução do consumo de crack em coorte com histórico de tratamento. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 5, out. 2011. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003489102011000500016&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102011000500016&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 27 abr. 2013. DOI: 10.1590/S0034-89102011005000049.

ELANGOVAN, T.; MANI, N. J.; MALATHI, N. Argrophilic nucleolar organizer regions in inflammatory, premalignant, and malignant oral lesions: a quantitative and qualitative assessment. **Indian j. dent. res.**, Ahmedabad, v. 19, n. 2, p. 141-146, Apr. /June 2008.

FALCÃO, C. A. M. *et al.* Saúde bucal em dependentes químicos. **RICS**, [s.l], v. 2, n.3, p.112-121, 2015.

FALCK, R. S.; WANG, J.; CARLSON, R. G. Among long-term crack smokers, who avoids and who succumbs to cocaine addiction? **Drug Alcohol Depend.**, Lausanne, v. 98, n.1-2, p. 24-29, 2008.

FILIPPIN, C. *et al.* Determinação do número de regiões organizadoras de nucléolo (AgNOR) em lesões do epitélio cervical uterino. **RBAC**, Rio de Janeiro, v. 38, n.3, p. 133-139, 2006.

FERREIRA FILHO, O. F. *et al.* Perfil sociodemográfico e de padrões de uso entre dependentes de cocaína hospitalizados. **Rev. Saúde Pública** [online], São Paulo, v.37, n.6, p.751-759, 2003. DOI: 10.1590/S0034-89102003000600010.

FLIGIEL, S. E. *et al.* Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. **Chest**, Park Ridge, v.112, n.2, p. 319-326, 1997.

FREIRE, S. D. *et al.* Intensidade de uso de crack de acordo com a classe econômica de usuários internados na cidade de Porto Alegre/Brasil. **J. Bras. Psiquiatr.** Rio de Janeiro, v. 61, n. 4, p. 221-226, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v61n4/05.pdf>. Acesso em: 12 dez. 2017.

FREITAS, R. A.; DE ARAÚJO, V. C.; ARAÚJO, N. S. Argyrophilia in nucleolar organizer regions (AgNOR) in adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma of the salivary glands. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.**, [s.l], v. 250, n. 4, p. 213-217, 1993.

GARCÍA-MORENO, L. M. *et al.* Chronic ethanol intake and object recognition in young and adult rats. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, New York, v.26, n.5, p. 831-837, June 2002. DOI: 10.1016/S0278-5846(01)00327-X.

KAPILA, S. N.; NATARAJAN, S.; BOAZ, K. A. Comparison of clinicopathological differences in oral squamous cell carcinoma in patients below and above 40 years of age. **J. Clin. Diagn. Res.**, India, v.11, n.9, p. ZC46-ZC50, Sept. 2017. DOI: 10.7860/JCDR/2017/27828.10600.

LARANJEIRA, R. *et al.* **II LENAD**: II Levantamento de álcool e drogas. O uso de cocaína e crack no Brasil. INPAD, 2012. Disponível em: <http://www.inpad.org.br>. Acesso em: 26 maio 2013.

LIMA, A. A. S. *et al.* Cytopathological changes in oral epithelium induced by crack cocaine smoking. **Pharmacologyonline**, [s.l], v.1, p.31-40, 2007.

LUFT, F. F. M.; MENDES, F. F. Anestesia no paciente usuário de cocaína. **Rev. bras. Anesthesiol.** Rio de Janeiro, v.57, n. 3, p. 307-314, maio/jun. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v57n3/09.pdf>. Acesso em: 14 maio 2017.

MAMAEV, N. N. *et al.* Nucleoli and AgNOR in Hodgkin's disease. **Mol. Pathol.**, London, v. 50, p. 149-512, 1997.

MARQUES, A. C. P. R. *et al.* Abuso e dependência: crack. **AMB rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo, v. 58, n.2, p.141-153, 2012.

MARQUES, L. A. R. V. *et al.* Abuso de drogas e suas consequências na saúde oral: uma revisão de literatura/Drug abuse and its consequences in oral health: a review of literature. **Arq. Bras. Odontol.** [s.l], v.11, n.1, 2015.

MATHEUS, P. D. **Cell proliferation rate in clinically healthy oral mucosa of crack cocaine users.** 2012. 54f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/143365>. Acesso em: 20 jun. 2018.

MIGNOGNA, M. D. *et al.* The role of molecular techniques in preventing oral cancer and improving its poor prognosis: an illusion? **J. oral pathol. med.**, Copenhagen, v. 31, n. 4, p. 246-248, 2012.

MONTEIRO, C. F. DE S. *et al.* Adolescentes e o uso de drogas ilícitas: um estudo transversal. **Rev. Enferm. UERJ.** Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 344-348, jul. /set. 2012.

MONTORO, J. R. M. C. *et al.* Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Braz j. otorhinolaryngol.** São Paulo, v.74, n. 6, p. 861-866, 2008.

MOURAD, W. A. *et al.* Argyrophilic nucleolar organizer regions in breast carcinoma. Correlation with DNA flow cytometry, histopathology, and lymph node status. **CA: cancer j. clin.** New York, v. 69, p. 1739-1744, 1992.

NAPPO, S A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R. Uso do “crack” em São Paulo: fenômeno emergente? **Rev. ABP-APAL**, São Paulo, v.16, n. 2, p.75-83, 1994. Disponível em: Acesso em: 20 mar. 2017.

NAPPO, S.A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R. Crack use in São Paulo. **Subst. Use Misuse**, London, v.31, n.5, p. 565-759, 1996.

OLIVEIRA, M. DAS G. A. **Avaliação das condições bucais e alterações citogenéticas das células da mucosa bucal em dependentes químicos de cocaína e crack: estudo caso-controle.** 2015. 71 f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde, Universidade Federal da Bahia Salvador, 2015.

OLIVEIRA, L. G.; NAPPO, S. A. Characterization of the crack cocaine culture in the city of the São Paulo: a controlled pattern of use. **Rev. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 42, p. 664-671, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). 1997. Disponível em: [www.paho.org/br](http://www.paho.org/br). Acesso em: 12 out. 2013.

OSHIMA, C. T. F.; FORONES, N. M. AgNOR em câncer gástrico. **Arq. Gastroenterol.** São Paulo, v. 38, n.2, p. abr./jun. 2001.

PARRY, J. *et al.* Mucosal lesions due to oral cocaine use. **Br. Dent. j.**, London, v. 22, p.180, n.12, p. 462-464, June 1996.

PEDERSEN, A. M.; BARDOW, A.; NAUNTOFTE, B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjogren's syndrome. **BMC clin. Pathol.** London, v.5, n.1, p. 4, mar. 2005.

PEDREIRA, R. H. D. S. *et al.* Condições de saúde bucal de droga ditos em recuperação. **Rev. odontol. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.13, p. 395-399, 1999.

PEREIRA, P. H.P.; JACOBY, A. **O crack e suas consequências: uma revisão bibliográfica.** 2013. Disponível em: <https://psicologia.faccat.br/blog/wp-content/uploads/2013/07/Paulo-Henrique-Pacheco-Pereira.pdf>. Acesso em: 12 maio 2017.

PELLEGRINO, T.; BAYER, B. M. In vivo effects of cocaine on immune cell function. **J. Neuroimmunol.**, Amsterdam, v. 83, n.1-2, p.139-147, Mar. 1998.

PLOTON, D. *et al.* Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic pro-teins of the nucleolar organizer region at the optical level. **Histochem j.**, London, v. 18, n.1, p. 5-14, Jan. 1986.

PULCHERIO, G. *et al.* Crack – da pedra ao tratamento. **Rev. AMRIGS**, Porto Alegre, v.54, n. 3, p. 337-343, 2010.

RIBEIRO, C. V.; VASCONCELOS, A. C.; ANDRADE FILHO, J.S. Apoptosis and expression of argyrophilic nucleolus organizer regions in epithelial neoplasms of the lar-yinx. **Braz j. otorhinolaryngol.** São Paulo, v. 81, p.158-166, 2015.

SALGUEIRO, A. P. **Análise morfométrica, morfológica e molecular de amostras citopatológicas na carcinogênese bucal.** 2017. 65f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

SAMPAIO, H. C. *et al.* AgNOR count in exfoliative cytology of normal buccal mucosa. Effect of smoking. **Acta cytol.** Baltimore, v. 43, n.2, p.117-120, Mar. /Apr. 1999.

SELVI, B. *et al.* Reduction of the argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis with age in buccal epithelial cells of healthy individuals. **Aging clin. exp. res.**, Milano, v. 27, n. 2, p. 201-208, Apr. 2015. DOI: 10.1007/s40520-014-0263-6.

SILVEIRA, D. X.; XAVIER, E. D. **Um guia para a família.** 2 ed. Brasília: Senad, 1999.

SHARMA, A.; SAXENA, S. Quantification of AgNOR expression in exfoliated oral mucosal cells of tobacco chewers with and without lesion. **Indian j. dent. res.**, Ahmedabad, v.23, n. 2, p. 251-256, Mar. /Par. 2012. DOI: 10.4103/0970-9290.100436.

TEIXEIRA, M. B.; ENGSTROM, E. M.; RIBEIRO, J. M. Revisão sistemática da literatura sobre crack: análise do seu uso prejudicial nas dimensões individual e contextual. **Saúde debate**, Londrina, v. 41, n.112, p. 311-330, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/sdeb/v41n112/0103-1104-sdeb-41-112-0311.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2018.

TEIXEIRA NETO, A. **A avaliação da saúde bucal em usuários de cocaína e/ou crack em três áreas da cidade de Salvador.** 2009. 88f. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Taubaté, São Paulo, 2009.

TEIXEIRA NETO, A. **Condições de saúde bucal de usuários de cocaína e/ou crack em quatro áreas da cidade de Salvador.** 2017. 104f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

TERRA FILHO, M. *et al.* Pulmonary alterations in cocaine users. **São Paulo med. j.**, São Paulo, v. 122, n.1, p.26-31, 2004.

THIELE, M. C. *et al.* Nucleolar organizer regions of oral epithelial cells in crack cocaine users. **Iran biomed. j.**, Tehran, v. 17, n. 2, p. 107-111, 2013. DOI: 10.6091/ibj.11152.2013.

TORRIANE, E. C. **Avaliação da proliferação celular da mucosa bucal de indivíduos expostos ao crack.** 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/6115>. Acesso em: 28 mar. 2017.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **Relatório Mundial sobre Drogas.** 2018. Disponível em: <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2018/06/relatorio-mundial-drogas-2018.html>. Acesso em: 12 jan. 2019.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **World Drug Report 2017.** 2017. Disponível em: <https://www.unodc.org/wdr2017>. Acesso em: 20 abr. 2018. ISBN: 978-92-1-060623-3.

VIDIGAL, D. J. A.; SILVA, A. L.; VIDIGAL, F. E. C. O impacto da expressão AgNORs e apoptose na próstata do hamster-Mesocricetus auratus (hMa) submetido à aplicação de finasterida. **Rev. Col. Bras. Cir. [on line]**, Rio de Janeiro, v. 38, n.5, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/rcbc>. Acesso em: 16 maio 2017.

VIEIRA, A. C. S. R. **Utilização da técnica do AgNOR em pato-logia:** uma revisão de literatura. 2013. Disponível em: <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/100301>.2013. Acesso em: 12 abr. 2018.

VOIT, R.; SCHÄFER, K.; GRUMMT, I. Mechanism of repression of RNA polymerase I transcription by the retinoblastoma protein. German Cancer Research Center, Division of Molecular Biology of the Cell II, Heidelberg. **Mol. cell biol.**, Washington, v. 17, n.8, p. 4230-4237, Aug. 1997.

WOYCEICHOSKI, I. E. *et al.* Cytomorphometric analysis of crack cocaine effects on the oral mucosa. **Oral surg. oral med. oral pathol. Oral radiol. Endod.** St Louis, v. 105, n. 6, p. 745-749, June 2008.

XIE, X. *et al.* Diagnostic and prognostic € value of nucleolar organizer regions in normal epithelium, dysplasia, and squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Cancer**, London, v. 79, p. 2200-2208, 1997.

YUJRA, V. Q. *et al.* Genotoxicity and mutagenicity induced by acute crack cocaine exposure in mice. **Drug chem. toxicol.** New York, v. 39, n. 4, p. 388-391, 2016. DOI: 10.3109/01480545.2015.1126843.

ZACZEK, M. *et al.* Identification and assesement of nucleolar organizer regions (NORs): technical problems. **Pol. J. pathol.** Krakow, v. 45, n.1, p 35-38, 1994.

ZACZEK, M. Study of silver binding nucleolar organizer regions (AgNORs) in prolifer-ative lesions of bronchi, colon and thyroid--semiautomatic computer image analysis. **Folia med. cracov.** Warsaw, v. 37, n. 1-2, p. 67-88, 1996.

## APÊNDICES E ANEXOS

### APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO



#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

- a) Você, sujeito da pesquisa, está sendo convidado a participar de um estudo intitulado **“AgNOR EM CÉLULAS DA MUCOSA BUCAL DE USUÁRIOS DE CRACK E COCAÍNA: ESTUDO TRANSVERSAL”**.
- b) Através desse tipo de pesquisa clínica ocorrem importantes avanços quanto à promoção, prevenção e ao diagnóstico precoce do câncer de boca. A sua participação é fundamental. Este estudo é parte do Projeto.
- c) Caso você participe da pesquisa, será realizado um exame na sua boca, um procedimento frequente na clínica odontológica e não necessita de anestesia.
- d) Como benefícios decorrentes da sua participação podemos citar: orientações sobre higiene oral (ensino da técnica de escovação e uso do fio dental) e o encaminhamento para realização de tratamento odontológico na clínica da UFBA.
- e) A pesquisadora Rosângela Góes Rabelo é responsável pelo seu encaminhamento para tratamento na Clínica Integrada e poderá esclarecer eventuais dúvidas a respeito desta pesquisa. Pode ser contatada pelo telefone (71)9972-0093, ou pelo e-mail [goes.rabelo@bol.com.br](mailto:goes.rabelo@bol.com.br).
- f) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- g) A sua participação neste estudo é voluntária e, a qualquer momento, se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá solicitar de volta o Termo de Consentimento Livre Esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento na Clínica de Odontologia da UFBA, que está assegurado.
- h) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos responsáveis que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.



- i) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa são da responsabilidade do pesquisador.
- j) Você não poderá receber qualquer valor em dinheiro para participar da pesquisa. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado pela pesquisadora responsável, na Clínica de Odontologia da UFBA.
- k) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Salvador, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(Assinatura do sujeito de pesquisa)

## APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

### TÍTULO DA PESQUISA: “AgNOR EM CÉLULAS DA MUCOSA BUCAL DE USUÁRIOS DE CRACK E COCAÍNA: UM ESTUDO TRANSVERSAL”.

QUESTIONÁRIO Nº..... DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENTREVISTADO.....FONE: .....

ENDEREÇO.....

SERVIÇO DE PROCEDENCIA .....

EXAMINADOR: \_\_\_\_\_ ANOTADOR\_\_\_\_\_

#### I. DADOS SÓCIO DEMOGRAFICOS

1. SEXO FEM.....MASC.....

2. Data de nascimento..... 3. Idade.....

4.QUAL A SUA COR?

a) Preta b) Branca c) parda d) amarela

5.ESTADO CIVIL ATUAL

a) Solteiro b) Casado c) viúvo d) Separado/Divorciado

6.QUAL A SUA RELIGIÃO?

a) Católica b) Protestante/Evangélica c) nenhuma d) Candomblé e) Espírita Outra

.....

7. COM QUEM VIVEU OS ÚLTIMOS 06 MESES?

a) Sozinho b) outros parentes c) Família de origem d) Colegas/Amigos e) Própria família Outros.....

8. VOCE FOI CRIADO PELOS SEUS PAIS?

SIM ..... NÃO ..... OUTROS .....

9. ONDE VIVEU A MAIOR PARTE DO TEMPO NOS ULTIMOS 06 MESES?

- a) Própria casa
- b) Casa dos pais
- c) Casa de outros parentes
- d) Casa de amigos
- e) Na rua
- f) Em instituições
- g) Outros .....

10. NIVEL EDUCACIONAL

- a) Ensino Superior
- b) Ensino Médio
- c) Ensino Fundamental ou menos

11. NOS ULTIMOS 06 MESES QUAL A SUA PRINCIPAL FONTE DE RENDA?

- a) Nenhuma
- b) Desempregado
- c) Desocupado
- d) Emprego regular/trabalho carteira assinada
- e) Trabalho temporário
- f) Autônomo
- g) Benefício previdência
- h) Aposentadoria
- i) Parente ajuda
- j) Comercio de drogas
- k) Trabalha com sexo
- l) Rouba
- m) Dono (a) de casa
- n) Só estuda
- o) Outras atividades

12. QUAL A RENDA FAMILIAR?

- a) Até 1 SM
- b) Até 2 SM
- c) Até 3SM
- d) Acima de 5 SM

### 13. INTERESSE E HABILIDADES

a) Artes plásticas

b) Musica

c) Dança

d) Cinema

e) Literatura

f) Artesanato                      Outros.....

### **II. HISTORIA CLINICA**

Peso:.....

Altura:.....

Faz Tratamento Médico    Sim =1    Não =0

Especialidades.....

Faz uso de Medicamentos?    Sim =1    Não =0

Quais:.....

Diabetes mellitus                      Sim =1 Não =0

HIV+    Sim =1 Não =0                      HBC    Sim =1 Não =0                      HCV Sim =1 Não =0

Febre Reumática Sim =1 Não =0

Prótese cardíaca Sim =1 Não =0

Prótese articular Sim =1 Não =0

Última vez que usou Antibiótico    Sim =1    Não =0                      Não sabe informar:

### **III. ORIENTAÇÃO DE HIGIENE**

Escovação diária    Sim =1    Não =0                      No de vezes:                      Tipo escova:

Creme dental                      Sim =1    Não =0                      Nome:

Usa fio dental    Sim =1 Não =0    Diariamente Sim =1 Não =0

Eventualmente    Sim =1    Não =0

Outros meios auxiliares de limpeza dental    Sim =1 Não =0

Tipo:

Uso de bochechos Sim =1 Não =0

Qual:.....

#### **IV.CONSUMO DE DROGAS LICITAS E ILICITAS**

Fumante Sim =1 Não =0 Quantos cigarros/dia? .....

Ex Fumante Sim =1 Não =0 .....

Se utilize bebida alcoólica, qual o tipo consumido? .....

Usa Crack Sim =1 Não =0 Usa Cocaína Sim =1 Não =0 Ambos Sim =1 Não =0

Outros: .....

Com que idade iniciou o uso de drogas?

Cocaína .....anos Crack.....anos Outros.....anos

Com que frequência você usa estas drogas?

Cocaína: Quantas vezes ao dia ..... Crack: Quantas vezes ao dia.....

Quantos dias da semana ..... Quantos dias da semana.....

Outras drogas .....

Quantos dias da semana..... Quantas vezes ao dia .....

Quais as formas utilizadas por você para consumir crack/cocaína?

a) Cheirada

b) Injetada na veia

c) Fumada misturada com Tabaco

d) Fumada misturada com maconha

e) Engolida

f) Esfregada na gengiva

g) Outras formas de uso: .....

Se injetada. Já compartilhou seringa? Sim =1Não=0

**V. ALTERAÇÕES DO TECIDO MOLE**

- a) Lábios / Comissuras .....
- b) Mucosa Jugal .....
- c) Língua .....
- d) Gengiva .....
- e) Mucosa alveolar .....
- f) Assoalho da boca .....
- g) Palato Mole .....
- h) Palato Duro .....

**ANEXO A - CERTIFICAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

**Registro CONEP: 06582412.3.0000.5024**

**Parecer consubstanciado nº 112.869**

**AgNOR EM CÉLULAS DA MUCOSA BUCAL DE USUARIOS DE CRACK E  
COCAÍNA: ESTUDO TRANSVERSAL**