

Jorge Luís Moura Lino

Diagnóstico Precoce em Cancro Oral: Novas Fronteiras, Novos Horizontes!

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2016

Jorge Luís Moura Lino

Diagnóstico Precoce em Cancro Oral: Novas Fronteiras, Novos Horizontes!

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2016

Jorge Luís Moura Lino

Diagnóstico Precoce em Cancro Oral: Novas Fronteiras, Novos Horizontes!

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

Resumo

O cancro oral apresenta em todo o mundo elevadas taxas de mortalidade e morbidade, na maioria das vezes devido ao seu diagnóstico tardio.

Esta patologia apresenta como principais factores de risco: o tabaco, álcool, hábitos alimentares e o vírus do papiloma humano (HPV).

Frequentemente o cancro oral é precedido por lesões potencialmente malignas na cavidade oral, as quais apresentam um risco acrescido de transformação maligna. As lesões com maior destaque são: leucoplasias, eritroplasias e eritroleucoplasias.

O médico dentista apresenta um papel fundamental no diagnóstico de lesões potencialmente malignas e do cancro oral. Para isso deve ter a preocupação de realizar uma análise cuidadosa de toda a mucosa oral. Os médicos dentistas devem sensibilizar e instruir os seus pacientes para a realização do auto-exame da cavidade oral periodicamente, como forma de vigilância e prevenção.

Existem diversos meios de diagnóstico para estas lesões orais, todos eles com as suas características, mas a biópsia continua a ser o *gold standard*.

A prevenção e o diagnóstico precoce do cancro oral são áreas que devem ser alvo de formação tanto para profissionais de saúde, como para a população em geral.

O diagnóstico precoce é essencial para reduzir as taxas de morbidade e mortalidade, reduzir custos associados ao tratamento e aumentar a qualidade de vida dos pacientes.

Abstract

Oral Cancer presents worldwide high rates of mortality and morbidity, most often due to the late diagnosis.

This condition presents itself as the major risk factors: tobacco, alcohol, diet and human papilloma virus (HPV).

Frequently oral cancer is preceded by premalignant lesions of the oral cavity, which present an increased risk of malignant transformation. Lesions most notably are: leukoplakia, erythroplakias and erythroleukoplakias.

The dentist has a key role in the diagnosis of premalignant oral lesions and cancer. To this must take care to conduct a careful analysis of the entire oral mucosa. Dentists should sensitize and instruct their patients to perform the self-examination of oral cavity as a means of surveillance and prevention.

There are various means of diagnosis for these oral lesions, all with its features, but biopsy remains the gold standard.

Prevention and early diagnosis of oral cancer are areas that should be targeted for training both for health professionals and for the general population.

Early diagnosis is essential to reduce morbidity and mortality rates, lower costs associated with treatment and increase the quality of life of patients.

Dedicatória

Aos meus pais,

Aos meus padrinhos,

Aos meus avós,

À Diana,

“Mother Nature is a serial killer. No one's better. More creative. Like all serial killers, she can't help the urge to want to get caught. What good are all those brilliant crimes if no one takes the credit? So she leaves crumbs. Now the hard part, why you spend a decade in school, is seeing the crumbs for the clue's they are. Sometimes the thing you thought was the most brutal aspect of the virus, turns out to be the chink in its armor. And she loves disguising her weaknesses as strengths.” (Andrew Fassbach)

Agradecimentos

À minha orientadora Prof. Doutora Augusta Silveira, pela sua paciência, dedicação, exigência e toda a ajuda na realização deste trabalho científico. Obrigado pelas suas críticas e sugestões que me permitiram realizar este trabalho com maior dedicação e competência.

Aos meus pais e ao meu irmão, por acreditarem em mim e por todo o apoio ao longo desta caminhada. Em especial, à minha mãe por todo o seu esforço e dedicação para que nunca me faltasse nada durante estes cinco anos de curso.

Aos meus padrinhos, pela amizade e presença assídua ao longo da minha vida.

Aos meus avós, pelo apoio incondicional.

Aos meus tios e tias, pela vossa presença ao longo destes anos.

Aos meus primos e primas, pela vossa amizade e alegria.

À Diana, por todo o apoio e amizade, pela tua alegria e por estares sempre presente ao meu lado.

À minha prima, professora Paula Melo, pela informação disponibilizada sobre o seu projecto na área do cancro oral, pelos conselhos e amizade.

Ao meu colega e amigo José António Fernandes, pelo companheirismo e amizade ao longo destes cinco anos.

Índice

I.	Introdução	1
II.	Desenvolvimento	5
1.	Materiais e Métodos	5
2.	O Cancro oral.....	5
3.	Epidemiologia do Cancro Oral	6
4.	Factores de Risco.....	8
4.1	Tabaco.....	8
4.2	Álcool	9
4.3	Hábitos Alimentares	10
4.4	Outros factores de risco	10
5.	Lesões Potencialmente Malignas.....	11
6.	Diagnóstico Precoce	14
7.	Meios de Diagnóstico	17
7.2	História Clínica.....	19
7.3	Exame clínico (extra e intra-oral)	19
7.4	Meios de diagnóstico auxiliar	23
7.4.1	Coloração vital.....	23
7.4.2	Sistemas de detecção baseados na luz	27
7.4.3	Saliva	30
7.4.4	<i>OralCDx</i> ®	32
7.4.5	<i>Blue Stain</i> ®.....	32
7.4.6	Biópsia	34
8.	Prevenção.....	35
9.	Tratamento.....	39

10. Futuro	40
III. Conclusão.....	42
IX. Bibliografia	45

Índice de Tabelas

Tabela 1. Características de um bom rastreio	17
Tabela 2. Vantagens e desvantagens da técnica de coloração com azul de toluidina ...	24
Tabela 3. Vantagens e desvantagens da técnica de coloração com azul de metileno ...	25
Tabela 4. Vantagens e desvantagens da técnica de coloração com rosa bengala	26
Tabela 5. Vantagens e desvantagens da técnica de coloração com solução de Lugol ..	27
Tabela 6. Vantagens e desvantagens da técnica de quimioluminescência	28
Tabela 7. Vantagens e desvantagens do <i>Velscope</i> ®	29
Tabela 8. Vantagens e desvantagens do <i>Identafi 3000</i> ®	30
Tabela 9. Vantagens e desvantagens do <i>OralCDx</i> ®	32
Tabela 10. Abordagens para a prevenção primária, secundária e terciária do cancro oral.....	36

Índice de Imagens

Imagem 1. Citologia corada pelo método <i>Blue Stain</i> ®	33
---	----

Lista de Abreviaturas

ADN- Ácido desoxirribonucleico.

DGS- Direcção-geral da Saúde.

HPV- Vírus do papiloma humano.

miRNA- micro-ARN (ácido ribonucleico).

OMD- Ordem dos médicos dentistas.

PET- Tomografia por emissão de positrões.

PIPCO- Programa de intervenção precoce de cancro oral.

RM- Ressonância magnética.

TC- Tomografia computadorizada.

TNM- Tumor-Nódulo-Metástase.

I. Introdução

A nível mundial, mais de 300,400 novos casos e 145,400 mortes de cancro da cavidade oral (incluindo cancro do lábio) ocorreram no ano de 2012 (Torre *et alli.*, 2015).

Actualmente as taxas de morbilidade e mortalidade são altas na maioria dos países. A taxa de sobrevivência ao fim de 5 anos é aproximadamente de 50-63% (Mehrotra *et alli.*, 2012; Messadi, 2013).

O aparecimento do cancro oral é mais frequente depois dos 40 anos, com o seu maior pico de incidência aos 60 anos e afecta duas vezes mais os homens do que as mulheres (Messadi, 2013). Contudo a comunidade científica continua atenta a este parâmetro com indícios de que possa estar a mudar afectando de forma crescente mais mulheres e idades mais jovens (Warnakulasuriya, 2010).

O consumo de tabaco e álcool são considerados os principais factores de risco para o carcinoma espinocelular da cavidade oral, enquanto que a infeção pelo HPV está a emergir como o principal factor de risco de cancro na orofaringe (Siegel *et alli.*, 2012; Messadi, 2013). Juntamente com deficiências dietéticas, estes factores causam mais de 90% dos cancros orais. A diminuição do consumo de tabaco associado ao aumento do consumo de frutas e vegetais podem aumentar a prevenção na maioria dos cancros orais (Sankaranarayanan *et alli.*, 2013).

O tabaco foi implicado em 90% de todos os casos de cancro localizados na cavidade oral e orofaringe, aumentando o risco relativo em cerca de 8-20 vezes mais para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular. Como cofactor sinérgico com o tabaco, o álcool pode aumentar o risco em 80 vezes e, como agente etiológico, sozinho, o álcool aumenta o risco relativo em seis vezes. O HPV (HPV 16 e 18) foi observado em cerca de 18.9% dos cancros da orofaringe e 3.9% em cancros da cavidade oral, o qual representa um factor de risco adicional (Epstein *et alli.*, 2008).

O carcinoma espinocelular da cavidade oral também denominado de carcinoma das células escamosas ou carcinoma epidermóide é o tumor maligno mais comum na região da cabeça e pescoço, correspondendo a cerca de 90% de todos os tumores malignos da cavidade oral (Choi *et alli cit. in* Markopoulos, 2012; Lambert *et alli cit. in* Liu *et alli.*, 2016).

O carcinoma espinocelular da cavidade oral é frequentemente precedido por lesões pré-malignas. Em 2005, a Organização Mundial de Saúde recomendou o uso do termo “lesões potencialmente malignas” em vez de lesões cancerígenas, embora a definição de lesões cancerígenas não tenha sido proposta naquela altura (Warnakulasuriya *et alli.*, 2007; Liu *et alli.*, 2016).

Rethman *et alli.*, (2010) definem estas lesões potencialmente malignas como alterações tecidulares morfológicas observadas no exame clínico nas quais o cancro tem uma maior probabilidade de ocorrer do que em tecido normal; tais lesões podem exibir displasia epitelial no exame histopatológico (Rethman *et alli.*, 2010).

Nesta classificação de lesões potencialmente malignas incluem-se: leucoplasia oral (lesões brancas), eritroplasia oral (lesões vermelhas), líquen plano oral, estomatite nicotínica, fibrose submucosa oral, lesões do palato associadas a reverse smoking, lúpus eritematoso discóide (Warnakulasuriya *et alli.*, 2007; Mishra, 2012). A leucoplasia é a lesão potencialmente maligna mais comum e a sua prevalência mundial é aproximadamente 2,6% (Pereira *et alli.*, 2011; Feller *et alli.*, 2012; Hanken *et alli.*, 2013).

A transformação maligna, a qual é bastante imprevisível, desenvolve-se em 1-40% das leucoplasias ao longo de 5 anos. Lesões displásicas na forma de eritroplasias têm um risco de transformação maligna de cerca de 90% (Regezi *et alli cit. in* Omar 2015).

Como a fase inicial do cancro é reportada frequentemente como assintomática, a presença de sintomas que não sejam fortes indicativos de carcinoma podem induzir a maioria dos profissionais a interpretar os sintomas incorretamente e conseqüentemente a não referenciar os pacientes para investigação, resultando em diagnósticos tardios (Pentenero *et alli.*, 2011)

A detecção precoce em estádios assintomáticos garante não só um aumento nas taxas de sobrevivência mas também uma melhor qualidade de vida em consequência de tratamentos menos agressivos e comprometedores da imagem corporal. O diagnóstico tardio pode ser responsabilidade do paciente, do profissional de saúde ou de ambos e ocorre frequentemente por desvalorização de manifestações clínicas importantes (Diniz-Freitas *et alli.*, 2004).

A detecção precoce e diagnóstico de lesões potencialmente malignas permite aos clínicos controlar e tratar o processo de carcinogénese oral em estágios intraepiteliais, incluindo displasias leves, moderadas e graves, e também carcinoma *in situ*. Isto é crucial para melhorar a taxa de sobrevivência, reduzir a morbilidade, desfiguração, perda de função, possibilita encurtar a duração do tratamento, e diminuir os custos hospitalares de pacientes com carcinoma oral (Liu *et alli.*, 2016).

Actualmente, nos países desenvolvidos, mais de 50% dos pacientes são diagnosticados em estágio avançados durante a sua primeira visita a uma unidade de saúde. Infelizmente, a taxa de sobrevivência ao fim de 5 anos destes pacientes é baixa apesar dos recentes avanços em cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Além disso, o custo do tratamento em casos de estágio III ou IV (estádios avançados) é muita mais caro do que tratamentos de casos em estádios I e II (estádios iniciais) (Chen *et alli.*, 1999; Kao *et alli.*, 2015).

Exames orais convencionais, os quais incluem a inspecção visual e palpação, são os métodos rotineiros para a triagem de lesões orais. No entanto, lesões menos exuberantes podem passar despercebidas, e é difícil fazer uma distinção entre lesões benignas, pré-malignas e malignas. Foi observado que a displasia ou carcinomas micro-invasivos

podem desenvolver-se em mucosa clinicamente normal (Thomson *et alli.*, 2002; Liu *et alli.*, 2016).

Actualmente, a biópsia oral com avaliação histológica permanece o *gold standard* para o diagnóstico de lesões potencialmente malignas. Todavia, como é invasivo, alguns pacientes podem não aceitar este exame, especialmente quando a lesão aparenta ser “normal” (Liu *et alli.*, 2016).

Consequentemente, técnicas não invasivas de detecção para lesões potencialmente malignas são necessárias. Nas últimas décadas, uma grande variedade de técnicas não invasivas têm sido desenvolvidas. No entanto, é difícil para o clínico decidir qual é a ferramenta de diagnóstico mais apropriada e útil para a detecção de lesões potencialmente malignas (Liu *et alli.* 2016).

O objectivo principal desta revisão bibliográfica é dar a conhecer quais são os métodos actualmente existentes para o diagnóstico precoce de cancro oral, bem como novas técnicas e métodos que num futuro próximo vão possibilitar ao Médico Dentista uma maior eficácia e rapidez no diagnóstico precoce de lesões potencialmente malignas e malignas no seu consultório.

Pretende-se simultaneamente:

- Rever a epidemiologia, as definições e os conceitos relacionados com patologia oncológica de cabeça e pescoço na actualidade;
- Destacar o grande potencial do Médico Dentista para realizar diagnóstico precoce de cancro oral na consulta de Medicina Dentária;
- Estabelecer medidas a implementar no presente e no futuro para otimizar o diagnóstico de cancro oral em estádios iniciais.

II. Desenvolvimento

1. Materiais e Métodos

Realizou-se uma pesquisa na área do Cancro Oral, com principal foco no diagnóstico precoce, meios auxiliares de diagnóstico, novas técnicas e futuros métodos de detecção.

A pesquisa para o desenvolvimento deste trabalho limitou-se a revisões, revisões sistemáticas e meta-análises publicadas em inglês, espanhol e português até Maio de 2016, dando maior importância aos artigos publicados entre 2010 e 2016.

Como motores de busca foram utilizados: a PubMed, Scielo e a B-On. As palavras-chave utilizadas: “*Oral cancer*”; “*early diagnosis*”; “*early detection*”; “*future*”; “*new techniques*”; “*new methods*”.

Outros filtros utilizados para a selecção dos artigos foram: “Full text available” e “Free full text available”.

Na totalidade foram seleccionadas 118 referências bibliográficas, pois são as que se encontram segundo os critérios de inclusão.

2. O Cancro oral

Definição e conceitos

Segundo a Classificação Internacional de Doenças, o cancro oral é definido pelo conjunto de tumores malignos que se localizam em qualquer zona da cavidade oral, desde os lábios até à garganta, incluindo ainda as amígdalas e a faringe. Tem como localização mais frequente no bordo lateral da língua, pavimento da boca e palato mole.

Mais de 90% dos cancros da cavidade oral são carcinomas que afectam o epitélio da mucosa oral, enquanto, os restantes 10% correspondem a tumores mais raros, os quais podem ser linfomas, sarcomas e melanomas. Normalmente é diagnosticado tardiamente, o que faz deste cancro, um dos cancros com um índice de mortalidade elevado (OMD, 2016).

O cancro oral é das poucas doenças da cavidade oral com risco de mortalidade. Os diferentes tipos e localizações de cancro oral apresentam epidemiologia, etiologia e taxas de sobrevivência diferentes (Zini *et alli.*, 2010).

O comportamento biológico do cancro oral é incerto, uma vez que, existe um grande número de tumores que num estágio inicial mostram um comportamento biológico agressivo, com metástases regionais precoces e risco de morte. E, por outro lado, diferentes tumores num estágio avançado podem desenvolver lentamente metástases, e esses pacientes, depois do tratamento, obtêm longos períodos livres de doença (Montoro *et alli.*, 2008).

3. Epidemiologia do Cancro Oral

Estima-se que 300,400 novos casos e 145,400 mortes pelo cancro oral ocorreram no ano de 2012 em todo o mundo (Torre *et alli.*, 2015).

Em Portugal, as taxas de incidência para o cancro da cavidade oral e faringe, no sexo masculino é de 24.6%, e no sexo feminino é de cerca de 6.5% (RORENO, 2016).

As taxas de incidência e mortalidade por cancro oral têm vindo a diminuir ao longo das últimas duas décadas devido ao declínio da prevalência do tabagismo e consumo de álcool nos Estados Unidos da América (Brown *et alli.*, 2011).

No entanto um aumento recente do número de cancros localizados na base da língua, possivelmente impulsionado pelo HPV, tem sido observado em homens caucasianos nos Estados Unidos da América (Saba *et alli.*, 2011).

Na Europa, as taxas de incidência e mortalidade do cancro oral têm vindo a diminuir de forma constante na maioria dos países nas últimas duas décadas; mas recentemente, as taxas têm vindo a aumentar em alguns países da Europa Central, incluindo a Hungria e a República Eslovaca, reflectindo mudanças no padrão de consumo de álcool e tabaco (Bonifazi *et alli.*, 2011). A mortalidade por cancro oral tem diminuído de forma constante na França desde que atingiu um pico no início de 1990, e a queda relaciona-se com a redução do consumo de álcool *per capita*. Nos países nórdicos, Rússia e Reino Unido a incidência e a mortalidade têm permanecido estáveis (Yako-Suketomo *et alli.*, 2010).

A incidência e a mortalidade relativa ao cancro oral são elevadas na Índia; Papua Nova Guiné; e Taiwan, China, onde a mastigação de *piper betel* com tabaco ou sem tabaco, ou mastigar noz de areca é comum. Assim como na Europa Oriental, França e partes da América do Sul (Brasil e Uruguai), onde fumar tabaco e o consumo de álcool são elevados (Sankaranarayanan *et alli.*, 2015).

Para a maioria dos países, as taxas globais de sobrevivência de cinco anos para o cancro da cavidade oral e orofaringe estão em cerca de 50-60% (Rogers *et alli.*, 2009). O cancro do lábio é o que apresenta o melhor resultado, com mais de 90% dos pacientes a sobreviverem ao fim de cinco anos (Warnakulasuriya, 2010).

As taxas de incidência nos homens são, em média, duas vezes maiores que as das mulheres (Sankaranarayanan *et alli.*, 2015).

As taxas de mortalidade por cancro oral variam entre 1 e 15 por 100.000 pessoas em diferentes regiões; as taxas de mortalidade superem 10 por 100.000 pessoas nos países

da Europa de Leste, tais como República Checa, Hungria e República Eslovaca (Bray *et alli.*, 2013). As taxas de mortalidade por cancro oral são influenciadas pela incidência de cancro oral, o acesso ao tratamento e variações na distribuição local (Sankaranarayanan *et alli.*, 2015).

A mucosa jugal é a localização mais comum do cancro oral no Sul e Sudeste da Ásia; em todas as outras regiões, a língua é o local mais comum (Forman *et alli.*, 2013).

4. Factores de Risco

As principais causas do cancro oral em todo o mundo são: o consumo tabaco nas suas variadas formas, o consumo excessivo de álcool, e, em crescimento exponencial, a infeção com certos tipos de HPV. Embora a contribuição relativa dos factores de risco varie de população para população, o cancro oral é uma doença predominantemente de pessoas pobres, pois estas têm uma maior falta de informação e prevenção (Johnson *et alli.*, 2011).

Uma dieta saudável, uma boa higiene oral e sexual, e consciência dos sinais e sintomas da doença são importantes factores para a prevenção. O sucesso na diminuição da exposição a factores de risco e consequentemente dos números relacionados com o cancro oral depende da vontade política, acção intersectorial e mensagens culturalmente sensíveis de saúde pública disseminadas através de campanhas educativas e iniciativas em massa dos média (Sankaranarayanan *et alli.*, 2015).

4.1 Tabaco

O tabaco “fumado” em geral aumenta o risco de cancro oral tanto nas mulheres como nos homens. O risco aumenta substancialmente com a duração e a frequência do uso do tabaco; o risco entre o ex-fumadores é menor do que nos fumadores activos, e existe uma tendência de diminuição do risco em ex-fumadores à medida que aumenta o

número de anos sem fumar. O uso do tabaco na forma mastigada ou snifada, etc, e álcool em combinação com o fumo do tabaco aumenta consideravelmente o risco de cancro oral (IARC, 2007).

O consumo de tabaco “não fumado” através de diversas formas como a mastigação, “snifar”, colocar o produto entre os dentes e a gengiva, ou aplicação na pele aumenta o risco de lesões potencialmente malignas e cancro oral (Somatunga *et alli.*, 2012; Gupta *et alli.*, 2013).

Noz de areca é muitas vezes envolta em folha de betel, e é considerado como um carcinogéneo tipo 1 (IARC, 2007). É mastigado cru, seco, ou torrado, por milhões de pessoas na Ásia; o seu uso está a expandir-se através do Pacífico, bem como em comunidades asiáticas espalhadas por todo o mundo. O seu baixo custo, e a existência de noz de areca pré-embalado, são motivos de recente preocupação, especialmente entre os mais jovens (Amarasinghe *et alli.*, 2010; Johnson *et alli.*, 2011).

4.2 Álcool

Os estudos epidemiológicos indicam que o consumo de bebidas alcoólicas aumenta o risco de cancro duas a seis vezes mais e é um factor de risco independente, e quanto maior a quantidade consumida maior o risco (IARC, 2010). O consumo combinado do álcool e tabaco tem um efeito multiplicador no risco de cancro oral. Recentemente foi realizada uma revisão que não identificou associação entre o uso de anti-séptico oral que contenha álcool e o risco de cancro oral (Gandini *et alli.*, 2012).

O facto de que mais de 80% dos cancros orais poderem ser provocados pelo uso do tabaco e/ou consumo de álcool, justifica a realização de exames regulares orais direccionados aos consumidores de tabaco e álcool, bem como esforços na prevenção com objectivos no controlo do seu consumo (Radoi *et alli cit. in* Sankaranarayanan *et alli.*, 2015).

4.3 Hábitos Alimentares

Uma alimentação rica em frutas, vegetais, fibras e ácidos gordos como o ómega 3, podem conceder um efeito protector em indivíduos que bebem, fumam ou ambos. Uma má nutrição pode contribuir para o risco de cancro oral (Cohan *et alli.*, 2009).

O alto consumo de frutas e vegetais está associado à redução de 40 a 50% do risco de cancro oral (Pavia *et alli.*, 2006; Lucenteforte *et alli.*, 2009).

4.4 Outros factores de risco

Evidências recentes sugerem que a infecção pelo HPV pode ser um factor de risco independente para o cancro na base da língua, amígdalas, e em outros lugares na orofaringe. Existem ainda outros factores biológicos que podem contribuir para o cancro oral, tais como, o vírus herpes simples, candida albicans, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e a bactéria *chlamydia trachomatis* (Johnson *et alli.*, 2011; Prabhu *et alli.*, 2013). Provas crescentes sugerem que tais infecções de orofaringe podem ser transmitidas sexualmente (Heck *et alli.*, 2010).

A exposição a radiação ultravioleta proveniente do sol provoca danos no lábio, constituindo assim um factor de risco para o cancro do lábio. O lábio inferior é mais afectado do que o superior, uma vez que está mais directamente exposto ao sol (Burch *et alli.*, 2010).

A exposição durante a actividade laboral a certas substâncias, como, tintas, solventes, pesticidas, hidrocarbonetos, cloro, partículas de madeira, formaldeído e aromáticos policíclicos têm sido relacionados com o cancro da cavidade oral e orofaringe (Punãl-Riobóo *et alli.*, 2010).

Indivíduos com anemia de Fanconi apresentam um risco aumentado em cerca de 500 a 700 vezes de desenvolvimento do cancro da cabeça e pescoço (Cohan *et alli.*, 2009).

As variações genéticas em mecanismos de protecção contra o cancro podem estar implicadas na carcinogénese oral. A falha nesses mecanismos de protecção predispõe ao cancro, estando incluídos os genes das enzimas hepáticas que degradam os carcinogénicos químicos; os genes com a função de reparar mutações do ADN (Ácido desoxirribonucleico); genes que resultam na reparação de danos de controlo do crescimento ou da morte das células cancerosas e genes relacionados com a protecção imunológica (Scully, 2011).

A maioria dos agentes cancerígenos é metabolizada pelo sistema citocromo P450 no fígado. Se existe alguma deficiência neste sistema, o risco de cancro é aumentado (Lu *et alli.*, 2011).

Está estabelecido que até 10% de todos os cancros têm uma forte componente hereditária. A função da componente genética no desenvolvimento do cancro oral tem sido sugerida por vários estudos que mostram uma agregação familiar (Jefferies *et alli.*, 1999; Ram *et alli.*, 2011).

O trauma crónico de dentes fracturados, restaurações ou próteses, contribuem para o risco de cancro oral, embora este risco aumente na presença de outros factores de risco associados (Piemonte *et alli.*, 2010).

5. Lesões Potencialmente Malignas

O risco de transformação maligna de lesões potencialmente malignas tem sido relatado entre cerca de 6,6% e 36,4%, embora uma meta-análise indique uma taxa de cerca de 12,1% (Mehanna *et alli.*, 2009; Arduino *et alli.*, 2009).

As lesões potencialmente malignas mais comuns apresentam-se clinicamente como lesões de cor branca, vermelha ou uma combinação das duas (áreas de cor branca e vermelha). Estas condições clínicas são conhecidas como leucoplasias, eritroplasias ou eritroleucoplasias, respectivamente. Existem outras condições patológicas que também são consideradas lesões potencialmente malignas, tais como, líquen plano oral e fibrose submucosa oral. Para além destas, existem ainda outras lesões potencialmente malignas, embora menos comuns, incluindo o lúpus eritematoso discóide e condições hereditárias raras como por exemplo a disqueratose congénita e a epidermólise bolhosa (Napier *et alli.*, 2008; van der Waal., 2009; Lingen *et alli.*, 2011).

O potencial de transformação maligna das lesões orais mencionadas não pode ser previsto com precisão apenas com base nas suas características clínicas. Infelizmente, as análises histológicas apenas indicam que determinada lesão pode ter potencial maligno, como, por exemplo, displasia, e não podem ser usadas para uma previsão de possíveis alterações malignas. Logo, a presença de uma displasia apenas indica que uma lesão oral pode ter um risco aumentado de transformação maligna. Com base nesta limitação dos exames histológicos, têm sido realizadas investigações em biomarcadores moleculares capazes de identificar lesões que possam evoluir para cancro, incluindo investigação de alterações genéticas e epigenéticas observadas em lesões potencialmente malignas (Bremmer *et alli.*, 2009; Shpitzer *et alli.*, 2009; Mehrotra *et alli.*, 2011; Leemans *et alli.*, 2011; Liu *et alli.*, 2012; Langer, 2012).

Leucoplasia oral, é representada como uma lesão branca na mucosa da cavidade oral, e é a lesão precursora mais comum do carcinoma oral de células escamosas, com uma prevalência que varia entre 0,1% e 0,5% (Napier *et alli.*, 2008).

A proporção de leucoplasias orais que progride para cancro oral varia e depende de diversos factores, tais como: o tipo de população e o período de observação, mas é correto supor que existe uma taxa de transformação maligna por ano de 1%-2% (Leemans *et alli.*, 2011; Carnelio *et alli.*, 2011). Alguns dos factores de risco

conhecidos que beneficiam a progressão da lesão são: o sexo feminino, o tamanho da lesão, a presença e grau de displasia (Napier *et alli.*, 2008; van der Waal, 2009).

Embora as eritroplasias sejam pouco frequentes, o risco de transformação maligna é o maior de entre todas as lesões potencialmente malignas. A eritroplasia é definida como “qualquer lesão da mucosa oral que se apresenta como placas de coloração avermelhada em que não é possível diagnosticar clínica ou patologicamente como qualquer outra condição”. Estas lesões podem aparecer em qualquer região da mucosa oral, tendo como local mais comum o pavimento da boca, palato mole, ventre da língua e fossas amigdalinas. Estas lesões são geralmente assintomáticas, mas por vezes os pacientes podem apresentar uma sensação de ardor e/ou uma ferida. A transformação maligna desta condição patológica varia dos 20% a 68% em função dos factores de risco (Villa *et alli.*, 2011).

Os HPV são vírus de ADN que podem causar contaminação do epitélio, seja ele mucoso ou cutâneo, dependendo do seu genótipo (Feller *et alli.*, 2012).

Os vírus que infectam o epitélio da mucosa oral foram classificados, segundo o seu potencial oncogénico em subtipos de alto risco: HPV-16, 18, 31, 33 e 35 e em subtipos de baixo risco: HPV-6, 11, 13 e 32. Os subtipos de alto risco (principalmente o 16 e 18) são associados à patogénese de lesões potencialmente malignas, cancro oral e lesões epiteliais da orofaringe. Os subtipos de baixo risco estão associados à patogénese de lesões epiteliais proliferativas benignas orais, papiloma de células escamosas, entre outros (Grinde *et alli.*, 2010).

Existem alguns estudos que observaram uma maior incidência de cancro oral em pacientes que apresentavam um subtipo específico de líquen plano oral, principalmente o líquen plano oral erosivo que varia entre 2% a 8%, o qual representa um maior risco de cancro oral do que na população em geral. Tendo isso em conta, o líquen plano oral deve ser considerado uma lesão potencialmente maligna (Sugerman *et alli.*, 2002).

A fibrose submucosa oral é uma doença crónica, caracterizada pela sua progressiva inflamação e fibrose dos tecidos da submucosa, originando uma maior rigidez, menor mobilidade e uma eventual diminuição da capacidade de abrir a boca. Esta patologia é conhecida pelo seu potencial de transformação maligna e é particularmente associado à mastigação de noz de areca, o principal componente do *betel quid* (Ho *et alli.*, 2007).

6. Diagnóstico Precoce

Existe um consenso geral de que o estágio clínico da doença no momento do diagnóstico é o factor preditor mais importante de recorrência e mortalidade em pacientes com cancro oral. O tempo para se realizar o diagnóstico é influenciado por diversas variáveis clínicas e sociodemográficas, onde se incluem a relutância para consultar um profissional de saúde devido à falta de acesso aos cuidados de saúde, em especial em pacientes com baixo poder económico, bem como o atraso do profissional no diagnóstico e tratamento da patologia (Ho *et alli.*, 2012).

Estudos mostram que os médicos dentistas e outros profissionais de saúde têm uma necessidade importante de formação contínua na área da prevenção e detecção precoce do cancro oral. Os profissionais de saúde podem melhorar as taxas de sobrevivência dos pacientes se a lesão cancerígena for detectada numa fase precoce, ou se uma lesão precursora, como a displasia, é descoberta e tratada antes da sua progressão maligna (Messadi *et alli.*, 2009).

Médicos dentistas e médicos de clínica geral desempenham um papel crucial na identificação de patologia maligna de cabeça e pescoço e no encaminhamento dos pacientes para as instituições de tratamento de cancro, para que se realize um diagnóstico e/ou tratamento precoce da doença. Logo, é importante aumentar as competências destes profissionais de saúde, de forma a melhorar as perspectivas para o diagnóstico precoce, principalmente nos indivíduos de risco, como por exemplo os

consumidores de tabaco e álcool. Biópsias de rotina em indivíduos com sinais clínicos de lesões potencialmente malignas podem levar a um diagnóstico precoce de cancro oral invasivo subjacente. Para além da história clínica, exame físico e biópsia, uma simultânea análise do trato aerodigestivo superior é necessária porque os pacientes com cancro oral têm um alto risco de desenvolvimento de cancro em outros locais da cabeça, pescoço e pulmões (Sankaranarayanan *et alli.*, 2015).

Um dos maiores desafios para o diagnóstico precoce nesta temática é a capacidade limitada de diferenciar lesões potencialmente malignas, de alto e baixo risco (Steele *et alli cit. in* Messadi, 2013).

Assim, a prevenção de cancro oral, e a morbilidade e mortalidade a si associadas, baseiam-se na detecção precoce de lesões potencialmente malignas, na sua avaliação histológica e no tratamento subsequente, dependendo do estágio no momento do diagnóstico. A detecção precoce e o rastreio do cancro oral têm o potencial de diminuir as taxas de morbilidade e mortalidade. Embora um exame de rotina da cavidade oral exija um exame visual e táctil de 90 segundos, muitos poucos profissionais de saúde e médicos dentistas em particular o realizam (Nair *et alli cit. in* Messadi, 2013).

A partir do momento em que o diagnóstico de cancro oral é confirmado, a avaliação do estágio é realizada e o tratamento é planeado. O sistema de estadiamento: Tumor, Nódulos e Metastases (TNM) da União Internacional de Controlo do Cancro, é amplamente usado na classificação do cancro oral (Patel *et alli.*, 2005): T indica o tamanho e extensão do tumor primário, N indica o grau de disseminação para os nódulos linfáticos regionais do pescoço, e M indica a propagação para órgãos distantes. A classificação TNM é ainda agrupada em estádios de 0 a IV, cuja classificação se baseia na gravidade da patologia e consequentemente se relaciona com o seu melhor ou pior prognóstico. (Sankaranarayanan *et alli.*, 2015).

Determinar o estadiamento da doença necessita de diversos exames necessários para avaliar a extensão da mesma, tais como: exame físico, biópsias e exames imagiológicos,

incluindo radiografia da mandíbula, seios maxilares e tórax; tomografia computadorizada (TC); ressonância magnética (RM); e tomografia por emissão de positrões (PET). Técnicas avançadas de imagem como a TC, RM e PET podem ser úteis na avaliação mais exacta da disseminação local, como invasão de músculos, ossos e cartilagens, e metástases de nódulos linfáticos, bem como no planeamento do tratamento, embora estas técnicas avançadas são pouco exequíveis em países com menor poder económico (Sankaranarayanan *et alli.*, 2015).

Os recentes avanços na investigação têm levado ao desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico muito úteis a nível clínico e molecular na detecção precoce do cancro oral. O *gold-standard* para o diagnóstico do cancro oral ainda é a biópsia do tecido seguida de avaliação histológica, mas esta técnica é considerada invasiva, dolorosa, cara e demorada, para além de necessitar de um profissional treinado (Nair *et alli cit. in* Messadi, 2013).

Recentemente existem outras ferramentas de detecção precoce do cancro oral consideradas não invasivas, como o azul de toluidina, os kits de biópsia *OralCDx*®, os diagnósticos salivares e os sistemas de imagens ópticos. Dependendo do tipo de luz e das abordagens imagiológicas usadas, a imagem óptica dos tecidos orais podem detectar alterações mínimas no interior dos tecidos, tais como alterações da arquitectura e composição do tecido, expressão de biomarcadores específicos, vascularização/angiogénese e perfusão, microanatomia e a integridade dos limites do tecido (Epstein *et alli.*, 2008; Fedele, 2009).

As técnicas não invasivas para detecção precoce do cancro oral mais comuns que têm sido comercializadas para os médicos dentistas são: *ViziLite*®, *Velscope*®, *DIFOTI* e o *Identafi 3000*®. Todos estes métodos auxiliares de diagnóstico possuem vantagens e desvantagens, mas infelizmente estas técnicas falharam na sua aplicação prática e não são utilizados por rotina (Rosin *et alli.*, 2007; Lingen *et alli.*, 2008).

7. Meios de Diagnóstico

7.1 Rastreio

O rastreio ou triagem para a doença tem uma definição precisa e implica um processo contínuo, uma intervenção dos cuidados de saúde estruturados e projectados para detectar a doença numa fase assintomática, ou seja, quando o seu curso natural pode ser facilmente interrompido, ou mesmo curado (Lingen *et alli.*, 2008). Este conceito foi definido como: “a aplicação de um teste ou vários testes a pessoas que estão aparentemente livres da doença em questão, a fim de distinguir os indivíduos que têm a doença daqueles que provavelmente não têm” (Wilson *cit. in* Lingen *et alli.*, 2008).

O rastreio possui características vantajosas tais como: o diagnóstico precoce e detecção da doença numa fase inicial, claramente favorecedor de um melhor prognóstico. Outro factor importante do rastreio é que este permita a identificação da doença numa pessoa assintomática (Lingen *et alli.*, 2008). Uma série de programas de rastreio do cancro têm sido estabelecidos para uma variedade de doenças malignas, os quais foram apresentados para reduzir significativamente a morbilidade e mortalidade- incluindo o exame do Papanicolau para o cancro do colo do útero e a mamografia para o cancro da mama.

Um exame de rastreio deve:
<ol style="list-style-type: none">1. Ser fácil, seguro e aceite pelo público;2. Detectar a doença cedo;3. Preferencialmente detectar lesões que são propensas a progredir;4. Detectar lesões que são tratáveis ou onde a intervenção vai prevenir a progressão;5. Ter um alto valor preditivo positivo e baixos falsos negativos (alta sensibilidade).

Tabela 1 - Características de um bom rastreio (Adaptado de Lingen *et alli.*, 2008).

O rastreio do cancro oral implica assim a procura de lesões potencialmente malignas e lesões malignas, normalmente antes dos sintomas ocorrerem.

No entanto, várias publicações demonstraram que o rastreio do cancro oral tem um valor limitado como método para detectar lesões potencialmente malignas ou malignas. Num ensaio de rastreio do cancro oral realizado na Índia envolvendo mais de 130.000 indivíduos, os autores concluíram que o exame visual foi útil como um método de triagem para o cancro oral apenas em casos de elevado risco tais como os fumadores crónicos e consumidores de álcool (Sankaranarayanan *et alli.*, 2005; Mehrotra *et alli.*, 2011).

O rastreio do cancro oral apresenta outras questões relacionadas com a sua aplicabilidade, incluindo o facto de aproximadamente 5-15% da população em geral poder ter uma lesão da mucosa oral (Mehrotra *et alli.*, 2011).

Ainda, uma inspecção clínica não consegue diferenciar que lesões são potencialmente malignas, malignas ou benignas (Mehrotra *et alli.*, 2011). A apresentação clínica clássica de uma lesão potencialmente maligna ou maligna é na forma de uma mancha vermelha, mancha branca ou uma úlcera persistente. No entanto, apenas uma pequena percentagem destes tipos de lesões são malignas e um exame oral infelizmente, não pode distinguir entre lesões que são potencialmente perigosas e lesões benignas. Uma revisão *Cochrane* sobre este assunto não conseguiu encontrar nenhuma evidência para confirmar ou refutar a utilidade do rastreio para as doenças malignas orais (Mehrotra *et alli.*, 2011; Kujan *et alli cit. in Mehrotra et alli.*, 2011).

Estes resultados não diminuem contudo a importância da avaliação correta da cavidade oral na procura de manifestações cónicas precoces associadas ao desenvolvimento de cancro oral. Esta conduta é ainda mais fulcral nos pacientes de alto risco, com exposição em frequência e intensidade consideráveis a factores de risco conhecidos.

7.2 História Clínica

Antes de realizar um exame oral, como em qualquer avaliação clínica, uma história clínica completa deve ser obtida. A natureza e as características das lesões ou condições devem ser investigadas. Um registo das medicações com e sem prescrição médica (tópica e/ou sistémica) é também importante (Agha *et alli.*, 2010).

Informações sobre a rotina da higiene oral do paciente, incluindo dispositivos utilizados e técnicas de escovagem; a ingestão de doces, refrigerantes, chá e café; e hábitos como o consumo de tabaco (mastigado ou fumado), álcool ou drogas ilícitas devem ser registadas. Uma completa revisão dos sistemas do corpo humano deve ser realizada e a história de quaisquer procedimentos cosméticos dentários e faciais, ou implantes nessas regiões deve ser assinalada (Agha *et alli.*, 2010).

A documentação fotográfica é parte integrante dos registos médicos. Fotografias clínicas podem ser especialmente úteis no exame oral para a monitorização da doença. Formação e treino na área da fotografia intra-oral é uma mais valia neste contexto (Agha *et alli.*, 2010).

7.3 Exame clínico (extra e intra-oral)

A fim de evitar a omissão de aspectos importantes do exame oral, é útil desenvolver uma abordagem metódica, consistente e organizada. Factores tais como luz branca, brilhante e ajustável, e o posicionamento do paciente desempenham um papel vital para realizar uma avaliação precisa. Tanto o paciente como o médico devem estar confortáveis. Por exemplo a cadeira deve estar a um nível que permita uma fácil visualização para o interior da cavidade oral. Em segundo lugar, o paciente deve estar reclinado num ângulo de aproximadamente 45 graus, e a cabeça do paciente deve ser estabilizada para limitar o movimento nos dois planos (cima/baixo e esquerda/direita). Assim, o paciente pode ser direccionado para um posicionamento adequado e pode participar activamente no exame (Agha *et alli.*, 2010).

Exame extra-oral

O exame oral começa logo quando o médico conhece o paciente. Uma avaliação inicial consiste numa avaliação geral da cabeça e pescoço. O examinador deve inspeccionar visualmente as assimetrias; deformidades ósseas; e anomalias da cabeça e pescoço. Deve ser dada especial atenção à região pré-auricular e pescoço. Qualquer assimetria, alteração de forma, tamanho, cor ou sensibilidade devem ser avaliadas com mais atenção (Agha *et alli.*, 2010).

O exame extra-oral segundo Eisen *et alli.*, 1998 (*cit. in* Agha *et alli.*, 2010) inclui:

- Face;
- Olhos;
- Nariz;
- Gânglios linfáticos cervicais e pré- auriculares;
- Glândula da tiróide;
- Glândulas salivares *major*;
- Lábios;
- Comissuras labiais.

Com o paciente sentado numa posição vertical (cerca de 45 graus), o examinador deve fazer a palpação de ambos os lados do pescoço (um de cada vez), para avaliar especificamente as linfadenopatias. A palpação deve ser realizada de uma forma consistente e sistemática (por exemplo: superior para inferior ou inferior para superior). As cadeias dos nódulos linfáticos incluem: submentonianos, submandibulares, os nódulos pré-auriculares, pós-auriculares, occipitais, cervicais superiores, cervicais posteriores, cervicais profundos inferiores e os supraclaviculares (Karpf *cit. in* Agha *et alli.*, 2010).

Uma pesquisa cuidadosa de adenopatias é crítica para um completo exame extra-oral em pacientes com suspeita de patologia oncológica de cabeça e pescoço (Guadagnolo *et*

alli., 2010), tendo em conta que a metastização regional é uma realidade muito frequente e por vezes a primeira manifestação visível de um tumor maligno.

Exame intra-oral

O exame intra-oral envolve não só a inspecção visual, como também a palpação superficial e profunda. Todas próteses, retentores, ou protectores bucais devem ser removidos antes do exame, pois podem esconder patologias subjacentes. Realizar em seguida outra inspecção, mas agora com as próteses, protectores bucais ou outros aparelhos colocados, pois podem revelar traumas associados aos mesmos (Agha *et alli.*, 2010).

O exame intra-oral segundo Eisen *et alli.*, 1998 (*cit. in* Agha *et alli.*, 2010) inclui:

- Lábios;
- Vestíbulo;
- Gengiva;
- Mucosa jugal;
- Palato mole e duro;
- Úvula;
- Dorso e ventre da língua;
- Glândulas salivares *major* e *minor*;
- Pavimento da boca;
- Orofaringe.

A humidade, muitas das vezes altera a aparência lesões intra-orais, por isso é útil a utilização de gaze (2x2) para secar a mucosa. Além disso, a gaze deve ser usada para posicionar e mover a língua e os lábios para uma melhor visualização. A utilização de retratores de bochechas (de metal ou de plástico) e espelhos dentários facilitam muito a visualização da cavidade oral (Agha *et alli.*, 2010).

Os lábios pertencem tanto aos grupos anatómicos do exame extra-oral como do exame intra-oral. O aspecto cutâneo dos lábios é separado do vermelhão pelo contorno linear ligeiramente levantado chamado de bordo do vermelhão (Eisen *et alli cit. in* Agha *et alli.*, 2010).

Deve ser solicitado ao paciente que remova o batom ou outros emolientes do lábio. Com a boca fechada e depois aberta, o examinador deve inspeccionar visualmente os lábios e em seguida realizar a palpação usando uma técnica bidigital (entre o polegar e o dedo indicador). Deve ser dada uma especial atenção à cor, textura e à presença de quaisquer crescimentos ou lesões secundárias, como erosões e crostas. O aspecto da mucosa dos lábios é examinado por eversão dos lábios, com especial atenção para o freio labial superior e inferior (Agha *et alli.*, 2010).

A mucosa jugal representa os aspectos internos das bochechas. Pode ser visualizado pelo alongamento suave da bochecha. Isto é conseguido pela colocação do dedo indicador no interior da bochecha, em cada um dos sulcos alveolares superiores e inferiores, com a boca do paciente parcialmente aberta (Agha *et alli.*, 2010).

As glândulas salivares são classificadas em glândulas *major* e *minor*. Os três principais pares importantes de glândulas são a parótida, submandibular e a sublingual (Eisen *et alli cit. in* Agha *et alli.*, 2010). A glândula parótida deve ser palpada e massajada desde o seu lado posterior ao longo do ramo da mandíbula até à zona anterior da bochecha. Isto resulta na expressão de saliva aquosa límpida a partir do ducto de *Stenon* (Agha *et alli.*, 2010).

Para avaliar o palato, é pedido ao paciente para inclinar a sua cabeça para cima e apontar o queixo em direcção ao tecto. Isto permite ao clínico ver para o interior da cavidade oral e usar as luzes do tecto (Agha *et alli.*, 2010).

O bordo lateral da língua e o pavimento da boca são os locais mais comuns do cancro oral. É imperativo que os médicos se familiarizem com a anatomia e aparência normal destes dois locais importantes da mucosa. Para examinar a língua, deve ser pedido ao paciente para estender ou colocar a língua o mais anteriormente possível, enquanto o examinador gentil, mas firmemente agarra a zona anterior da língua entre o polegar e o indicador, utilizando uma gaze 2x2. As regiões dorsal, ventral e lateral da língua devem ser inspeccionadas com cuidado. Apenas os dois terços anteriores da língua são visíveis clinicamente; o terço posterior, ou base da língua é visível realizando laringoscopia indirecta ou usando um laringoscópio (Agha *et alli.*, 2010).

Por fim, o exame visual do pavimento da boca requer a retracção da língua, e a palpação deve ser realizada bimanualmente com o dedo indicador intra-oral a pressionar para baixo, enquanto a mão contra lateral é colocada delicadamente debaixo do queixo pressionando para cima (Agha *et alli.*, 2010).

7.4 Meios de diagnóstico auxiliar

7.4.1 Coloração vital

A coloração vital é um método simples, económico, sensível, e eficiente. A técnica pode ser usada e interpretada pelos médicos dentistas no momento da consulta, enquanto o paciente está sentado na cadeira odontológica. A coloração vital pode melhorar as características da lesão, identificar locais não aparentes de lesões clínicas, e orientar a execução de uma biópsia (Liu *et alli.*, 2016).

Coloração com azul de toluidina

O azul de toluidina é um corante metacromático de tiazina básica com uma alta afinidade para os componentes ácidos dos tecidos; portanto, vai corar tecidos ricos em ácidos nucleicos. Células neoplásicas e displásicas contêm mais ácidos nucleicos do que as células normais. Além disso, o epitélio maligno pode conter canais intracelulares que são mais largos do que no epitélio normal, facilitando a penetração do corante (Epstein *et alli cit. in* Liu *et alli.*, 2016).

Esta técnica requer que o médico aplique movimentos rotatórios com um pincel circular contra a lesão até provocar um ponto sangrante, indicando a penetração da membrana basal e a recolha de células a partir de todas as camadas do epitélio. As células são então fixadas e enviadas para análise histológica (Cheng *et alli.*, 2011).

A coloração com azul de toluidina tem sido usado desde há muitos anos, como auxiliar de rastreio e monitorização pós-cirúrgica das lesões potencialmente malignas e cancro oral (Epstein *et alli.*, 2007; Awan *et alli.*, 2012). Foi afirmado que a coloração com azul de toluidina tem uma alta taxa de deteção de lesões orais potencialmente malignas em comparação com a inspeção visual convencional (Su *et alli cit. in* Liu *et alli.*, 2016). No entanto, a coloração com azul de toluidina pode originar uma alta percentagem de resultados falsos-positivos (Driemel *et alli.*, 2007).

Vantagens	Desvantagens
Sensível.	Altas taxas de falsos-positivos.
Realizado na cadeira odontológica.	
Rápido.	
Baixo custo.	

Tabela 2 – Vantagens e desvantagens da técnica de coloração com azul de toluidina (Adaptado de Liu *et alli.*, 2016).

Coloração com azul de metileno

O azul de metileno foi utilizado pela primeira vez na detecção de lesões da mucosa oral em 2007 (Chen *et alli*, 2007). À semelhança do azul de toluidina, o azul de metileno também cora tecidos com grandes quantidades de ácidos nucleicos (Riaz *et alli*, 2013). A coloração com azul de metileno é útil para o rastreio do cancro oral em indivíduos de alto risco, e mostra uma alta sensibilidade na detecção de lesões potencialmente malignas (Liu *et alli*, 2016).

Considerando a baixa toxicidade do azul de metileno e o facto de ser mais barato do que o azul de toluidina, pode ser útil para realização de rastreios orais de grande escala em pacientes de alto risco (Chen *et alli.*, 2007).

Vantagens	Desvantagens
Sensível.	Não conhecidas (poucos estudos).
Realizado na cadeira odontológica.	
Rápida.	
Mais económico que o azul de toluidina.	
Útil na utilização em larga escala.	

Tabela 3 – Vantagens e desvantagens da técnica de coloração com azul de metileno (Adaptado de Liu *et alli.*, 2016).

Coloração com rosa bengala

O corante rosa bengala é amplamente usado para diagnosticar desordens da superfície ocular (Rodrigues *et alli.*, 2009; Murube, 2014). Este corante cora células oculares epiteliais descamadas, células mortas ou degeneradas, mas não cora células epiteliais

saudáveis (Mittal *et alli.*, 2012). Estudos demonstraram que a coloração com rosa bengala pode ser uma técnica de diagnóstico valiosa para a detecção de lesões potencialmente malignas e cancro oral (Du *et alli.*, 2007; Mittal *et alli.*, 2012). Num desses estudos, os autores investigaram a eficácia da coloração com rosa bengala na detecção de lesões potencialmente malignas e cancro oral em 132 pacientes, e concluíram que o rosa bengala parece promissor para a detecção de displasia epitelial em leucoplasias orais, líquen plano, e leucoqueratoses (Du *et alli.*, 2007).

Vantagens	Desvantagens
Sensível.	Não conhecidas (poucos estudos).
Realizado na cadeira odontológica.	
Rápida.	
Baixo custo. Útil na presença de lesões com potencial de transformação maligna.	

Tabela 4 – Vantagens e desvantagens da técnica de coloração com rosa bengala (Adaptado de Liu *et alli.*, 2016).

Coloração com solução de Lugol

O mecanismo da coloração com a solução de Lugol é que o iodo reage com o glicogénio no citoplasma. A reacção, conhecida como reacção amido-iodo, é visualizada devido a uma mudança de cor. A perda de diferenciação celular e o aumento da glicose nas células cancerígenas não promove a reacção amido-iodo. Quando o corante é aplicado sobre na lesões suspeitas, a mucosa normal fica corada com uma cor castanha devido ao seu alto teor de glicogénio, enquanto que as lesões cancerígenas e displásicas não ficam coradas, e aparecem pálidas comparadas com o tecido circundante (Petruzzi *et alli.*, 2010).

Vantagens	Desvantagens
Útil.	Restrita à mucosa não-queratinizada.
Realizado na cadeira odontológica.	Presença de muco impede a adsorção.
Rápida.	
Baixo custo.	Áreas inflamatórias não coram.
Facilidade e segurança.	

Tabela 5 – Vantagens e desvantagens da técnica de coloração com solução de Lugol (Adaptado de McMahon *et alli.*, 2010; Petruzzi *et alli.*, 2010; Kurita *et alli.*, 2012).

7.4.2 Sistemas de detecção baseados na luz

Um número de sistemas de detecção baseados na luz têm sido desenvolvidos para a identificação de lesões orais potencialmente malignas e cancro oral na sua fase mais precoce. Tecidos da mucosa que estão a atravessar alterações metabólicas e estruturais anormais possuem diferentes perfis de absorção e reflexão, quando expostos a várias formas de fontes de luz, permitindo a identificação de anormalidades da mucosa oral (Awan *et alli.*, 2011).

Quimioluminiscência

Este dispositivo de imagem foi aprovado para uso nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* desde Novembro de 2001. Este dispositivo envolve o uso de um bastão de luz quimioluminescente, portátil, descartável e de uso único que emite luz em comprimentos de onda de 430, 540 e 580 nm. O uso deste aparelho de luz destina-se a melhorar a distinção visual entre mucosa normal e lesões. O epitélio normal vai absorver a luz e apresenta-se como uma zona escura, enquanto que as lesões hiperqueratinizadas ou displásicas aparecem com uma cor branca. A diferença de cor pode estar relacionada com a alteração da espessura do epitélio, ou à maior densidade de conteúdo nuclear e matriz mitocondrial que preferencialmente reflecte a luz nos

tecidos patológicos (Huber *et alli cit. in* Messadi, 2013; Kerr *et alli cit. in* Messadi, 2013).

Recentemente, uma combinação do azul de toluidina e o sistema *ViziLite® (ViziLite Plus® com Azul de Toluidina; Zila, Batesville, AR, USA)*, recebeu a aprovação como um adjuvante para o exame visual da cavidade oral (Messadi, 2013). Outro novo dispositivo de quimioluminescência (*MicroLux DL; Zila, Batesville, AR, USA*) foi introduzido como meio adjuvante para identificação de lesões orais, mas poucos estudos têm sido publicados para avaliar a sua eficácia na detecção de lesões potencialmente malignas (McIntosh *et alli.*, 2009).

Vantagens	Desvantagens
Eficaz.	Baixa especificidade.
Realizado na cadeira odontológica.	
Rápida.	

Tabela 6 – Vantagens e desvantagens da técnica de quimioluminescência (Adaptado de Liu *et alli.*, 2016).

Velscope®

Usar o conceito da autofluorescência dos tecidos para diagnóstico de lesões displásicas na cavidade oral depende das mudanças na estrutura e metabolismo do epitélio e do estroma subepitelial quando interagem com a luz (Messadi, 2013).

Na última década, várias formas de tecnologia de autofluorescência têm sido desenvolvidas para inspeção da mucosa oral. Em parceria com a *British Columbia Cancer Agency*, a *LED Medical Diagnostics Inc* comercializa o sistema *Velscope®* portátil. É uma simples ferramenta portátil de visualização fluorescente para a

visualização direta do tecido fluorescente, e é rápido e fácil de usar. A mucosa normal aparece com uma cor verde pálida devido à autofluorescência do tecido resultante da estimulação com uma luz azul intensa com comprimento de onda entre 400-460 nm. Em contraste, lesões displásicas e malignas aparecem mais escuras do que os tecidos circundantes saudáveis, pois estas lesões apresentam uma diminuição da autofluorescência (Lane *et alli.*, 2006; Balevi, 2007).

Existem dois estudos que realçam limitações ao uso deste sistema para o diagnóstico precoce de lesões potencialmente malignas. Um estudo, demonstra que o exame com o *Velscope*® não forneceu um diagnóstico definitivo quanto à presença de displasia epitelial, e que a diminuição da autofluorescência não é útil no seu diagnóstico, sem interpretação clínica relevante (Farah *et alli.*, 2012). O outro estudo mostrou que o *Velscope*® era útil para confirmar a presença de leucoplasia e eritroplasia oral, e outras desordens da mucosa oral, mas o aparelho não foi capaz de diferenciar lesões de alto risco das de baixo risco (Awan *et alli.*, 2011).

Vantagens	Desvantagens
Fácil de manusear.	Razoáveis taxas de falsos-positivos.
Realizado na cadeira odontológica.	
Rápida.	Dificuldade em triar lesões de alto e baixo risco.

Tabela 7 – Vantagens e desvantagens do *Velscope*® (Adaptado de Liu *et alli.*, 2016).

Identafi 3000®

A tecnologia *Identafi 3000*® combina a imagem anatômica com a fluorescência, fibra óptica e microscopia para mapear e definir com maior precisão a lesão na área a ser rastreada. A vantagem deste dispositivo em relação ao *Velscope*® é o seu pequeno

tamanho e fácil acessibilidade a todos os tecidos na cavidade oral (Roblyer *et alli.*, 2009; Messadi, 2013).

Além da detecção autofluorescente semelhante ao sistema *Velscope®*, este dispositivo também examina a radiação reflectida no tecido que é baseada na premissa de detecção de alterações na angiogénese, através da iluminação com luz verde-âmbar (540 a 575 nm de comprimento de onda). A luz âmbar tem como função melhorar as propriedades reflectivas da mucosa oral, permitindo a distinção entre a vasculatura de tecido normal e anormal. O aumento da angiogénese é um processo que faz parte da carcinogénese oral e progressão do cancro (Hasina *et alli.*, 2001; Folkman *et alli cit. in* Messadi, 2013; Messadi, 2013).

Vantagens	Desvantagens
Fácil acessibilidade a todos os tecidos.	Sensibilidade e especificidade variáveis (necessários mais estudos).
Realizado na cadeira odontológica.	
Pequeno tamanho.	Não diferencia entre lesões orais e cancro oral (ambos apresentam aumento da vascularização).

Tabela 8 – Vantagens e desvantagens do *Identafi 3000®* (Adaptado de Messadi, 2013; Messadi *et alli.*, 2014).

7.4.3 Saliva

A saliva tem sido utilizada como uma nova maneira de fornecer biomarcadores moleculares para a detecção do cancro oral. A saliva é um espelho do corpo, reflectindo praticamente todo o espectro de estados normais e de doença, e o seu uso como fluído de diagnóstico satisfaz as exigências para uma ferramenta de diagnóstico de baixo custo, não invasiva e acessível (Messadi, 2013). A descoberta de biomarcadores na saliva de indivíduos normais e doentes, sugeriu nas últimas décadas, uma função muito

promissora da saliva como ferramenta de diagnóstico local e sistémica (Pesce *et alli.*, 2007).

A capacidade de analisar a saliva para monitorizar a saúde e a doença é um objectivo altamente desejável para a pesquisa e promoção da saúde oral. Até agora, a saliva foi usada para detectar o risco de cárie, periodontite, cancro oral, cancro da mama, doenças das glândulas salivares e desordens sistémicas tais como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e vírus da hepatite C (Li *et alli.*, 2004; Messadi, 2013).

Com uma melhor compreensão das características moleculares subjacentes e da biologia na origem tumoral, novos biomarcadores e alvos moleculares para o cancro oral foram identificados na última década. A investigação tem-se dedicado significativamente à exploração de oncogenes Ras, p53, genes p16 supressores dos tumores, expressão anormal de outros genes como a ciclina D1, retinóides ou receptores do ácido retinóico, a telomerase, e mais recentemente a identificação de alterações genéticas dos genes PI3K e Notch1 (Kao *et alli.*, 2015).

Dois importantes novos biomarcadores, miARN-21 e miARN-31, foram descobertos recentemente em concentrações aumentadas no sangue e saliva dos pacientes com cancro oral. Os níveis em particular de miARN-31 no plasma e saliva, correlacionam-se bem com a carga tumoral. Ou seja, os níveis de miARN-31 no plasma e saliva diminuem significativamente depois do tumor ser removido cirurgicamente (Kao *et alli.*, 2015).

Os níveis de miARN-21 e miARN-31 aumentam tanto para lesões potencialmente malignas, como para cancro oral invasivo. Isto destaca um avanço na detecção precoce de lesões potencialmente malignas e cancro oral a partir da saliva/plasma (Liu *et alli.*, 2012; Kao *et alli.*, 2015).

7.4.4 *OralCDx*®

A biópsia com o *OralCDx*® utiliza o conceito de citologia esfoliativa para fornecer uma avaliação citológica de alterações celulares displásicas. O *OralCDx*® fornece uma amostra transepitelial completa à medida da extensão da escova profundamente nas camadas epiteliais. As amostras orais são fixadas numa lâmina de vidro, coradas com o teste de Papanicolau modificado e analisadas microscopicamente por via de um sistema de imagens em computador. No entanto, embora as técnicas de citologia esfoliativa e biópsia esfoliativa ajudem a estabelecer um diagnóstico mais definitivo de lesões já visíveis, elas não tem qualquer valor na detecção de alterações da mucosa que não são facilmente visíveis sem o auxílio de instrumentos ópticos. Uma biópsia com bisturi é sugerida, se houver suspeita clínica de uma lesão, independentemente do resultado com o *OralCDx*® (Sciubba, 1999; Messadi, 2013).

Vantagens	Desvantagens
Fácil de realizar.	Necessidade de realização de biópsia, para confirmação.
Realizado na cadeira odontológica.	Superestimar lesões displásicas.
Indolor.	Número elevado de resultados falsos-positivos.

Tabela 9 – Vantagens e desvantagens do *OralCDx*® (Adaptado de Bhoopathi *et alli.*, 2009; Mehrotra *et alli.*, 2011).

7.4.5 *Blue Stain*®

O kit de diagnóstico *Blue Stain*® baseia-se numa coloração citopatológica inovadora para detecção precoce de lesões orais. Esta tecnologia foi desenvolvida por uma *start up* portuguesa e está, actualmente, a preparar o lançamento do *kit* no mercado. O projecto tem na sua essência uma equipa de docentes e investigadores portugueses que desenvolveram em laboratório uma solução com características fixadoras e corantes.

Esta tecnologia tem um registo de patente internacional submetido para a Europa, Canadá e Estados Unidos (Melo *et alli.*, 2015).

A técnica baseia-se na colheita de células de uma área suspeita com o auxílio de um *cytobrush* – método conhecido como citologia. As células são transferidas para uma lâmina de vidro e são coradas pela solução *Blue Stain*® durante 1 minuto. Após a coloração a lâmina está pronta para ser observada por um patologista. Com esta solução corante inovadora deixa de ser necessário o envio das lâminas para um laboratório especializado e o processamento laboratorial demorado e dispendioso que se exige actualmente. Acresce o facto deste método permitir obter o diagnóstico no tempo da consulta uma vez que é possível digitalizar a lâmina alguns minutos após a colheita das células (Melo *et alli.*, 2015).

Cada vez mais a patologia digital está na vanguarda do diagnóstico. Com a solução *Blue Stain*® abre-se mais uma perspectiva na detecção precoce de lesões malignas e pré-malignas da cavidade oral (Melo *et alli.*, 2015).

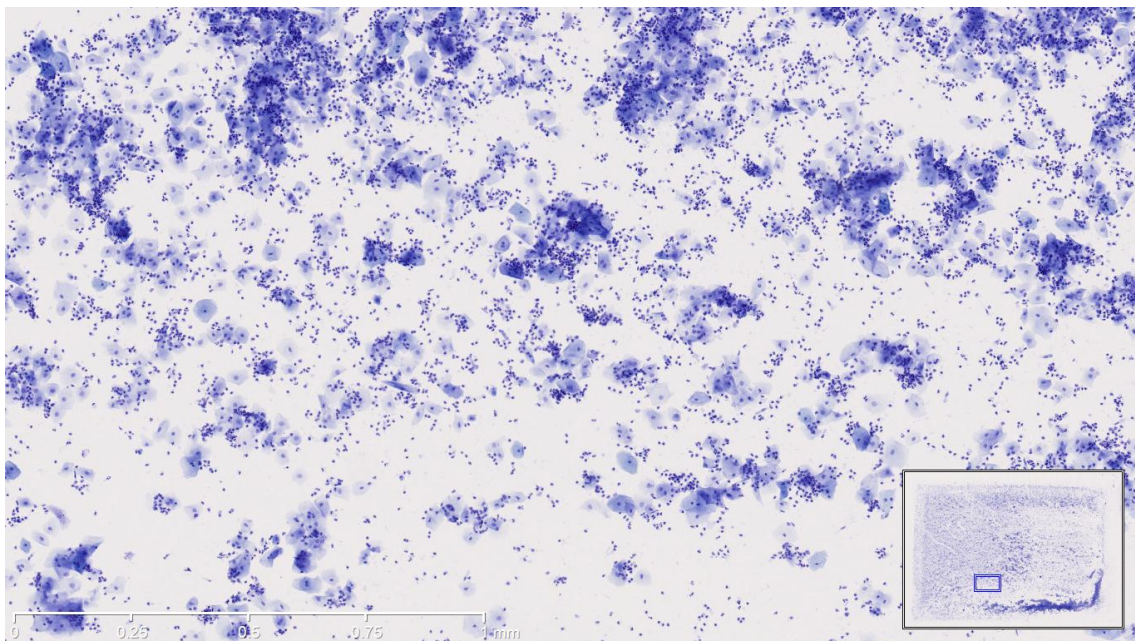


Imagem 1 - Citologia corada pelo método *Blue Stain*® (Adaptado de Melo *et alli.*, 2015)

7.4.6 Biópsia

A biópsia consiste na obtenção de tecido de um organismo vivo, com a finalidade de o observar ao microscópio a fim de estabelecer um diagnóstico com base na amostra (García-Peñín *cit. in* Mota-Ramírez *et alli.*, 2007).

A técnica permite estabelecer as características histológicas de lesões suspeitas, a sua diferenciação, extensão, e adoptar uma estratégia de tratamento adequado. As biópsias estabelecem o controlo evolutivo dos processos patológicos, e são capazes de documentar a cura ou a recidiva da doença (Mota-Ramírez *et alli.*, 2007).

Até agora, as amostras de tecido obtidas com bisturi e posterior análise histológica têm sido o pilar para o diagnóstico de lesões potencialmente malignas e malignas. Infelizmente, a biópsia com recurso ao bisturi tem muitas limitações inerentes, as quais precisam de ser do conhecimento dos profissionais de saúde. Por exemplo, definições histopatológicas gerais e a má interpretação histológica podem resultar em falsos negativos e falsos positivos, aspectos a ter em conta ao interpretar os resultados das biópsias. Uma biópsia oral é invasiva e envolve tanto implicações psicológicas para o paciente, como também eventuais dificuldades técnicas para o profissional de saúde. Quando as lesões são extensas, as áreas mais representativas devem ser seleccionadas para evitar erros de diagnóstico (Holmstrup *et alli.*, 2007; Mehrotra *et alli.*, 2011).

As amostras de biópsias orais podem ser afectadas por uma série de artefactos resultantes da compressão, fulguração ou incorrecta fixação e congelamento (Seoane *et alli.*, 2002). Existe uma controvérsia de longa data a respeito da selecção da técnica (incisional versus excisional) e dos instrumentos cirúrgicos utilizados para evitar artefactos; a biópsia com *punch* pode ter alguns benefícios (Mehrotra *et alli.*, 2011).

Para ultrapassar as limitações desta técnica, é necessário ter alguns cuidados, em primeiro lugar com o local onde ocorre a remoção do tecido. Ou seja, este local deve ser escolhido tendo em conta os limites da cirurgia posterior, com o objectivo de evitar que a área da cirurgia definitiva seja ainda mais extensa e de difícil plastia. Em segundo lugar, deve-se ter em atenção o modo de conservação e envio da amostra para o laboratório histológico. A amostra de tecido deve ser colocada num frasco com formol tamponado, com volume 20 vezes superior ao da amostra, e deve ficar completamente submerso na solução. Quanto ao material obtido por aspiração e colocado em lâminas de vidro deve ser preservado utilizando um fixador, o qual é aplicado após a lâmina ficar seca. Por fim, a preservação de fluídos corporais obtidos através de punção é realizada adicionando álcool a 70% ao fluido, com volume equivalente ao da amostra a examinar (Santos *et alli.*, 2011).

De salientar que a biopsia continua a ser um meio privilegiado de diagnóstico em patologia oncológica de cabeça e pescoço, norteando a decisão terapêutica em oncologia.

8. Prevenção

A prevenção primária da patologia oncológica de cabeça e pescoço refere-se à prevenção do cancro evitando os agentes cancerígenos conhecidos (Blackburn, 2010). A prevenção secundária inclui a detecção precoce do cancro através de programas de rastreio numa população de risco e assintomática, e também a prevenção da transformação das lesões potencialmente malignas (Smith *et alli.*, 2012). A prevenção terciária do cancro refere-se à prevenção e detecção precoce de segundos tumores primários em indivíduos que foram tratados para o cancro (Strong *et alli cit. in* Foy *et alli.*, 2013).

Indivíduos com história de tabaco e/ou álcool e mucosa aparentemente normal, pacientes com lesões potencialmente malignas, pacientes que foram tratados para o carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço com risco de recorrência da

doença e segundos tumores primários, têm elevados riscos de desenvolver carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (Foy *et alli.*, 2013).

Tipo de Prevenção	Definição
Prevenção primária	Evitar a exposição agentes cancerígenos conhecidos.
Prevenção secundária	Deteção precoce do cancro; Prevenção da transformação de lesões potencialmente malignas.
Prevenção terciária	Prevenção e/ou deteção precoce de segundos tumores primários ou prevenção da recidiva da doença; Reconstrução e reabilitação oro-facial.

Tabela 10 - Abordagens para a prevenção primária, secundária e terciária do cancro oral (Adaptado de Foy *et alli.*, 2013).

Prevenção primária

Evitar e prevenir a exposição agentes cancerígenos como o tabaco e álcool, certos vírus, hábitos dietéticos e alguns riscos ocupacionais reduz o risco de desenvolvimento de cancro oral. Tem sido relatado que o benefício da cessação tabágica é excelente e pode ser realizada num período de tempo relativamente curto. Por exemplo, aqueles que pararam de fumar por 1 a 4 anos têm um risco 30% menor de desenvolver o carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço do que aqueles que continuam a fumar. O risco de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço diminui para aqueles que nunca fumaram e para os que deixaram de fumar à 20 anos ou mais. A cessação do consumo de álcool é também associada a uma reversão do risco de cancro, após parar por 20 anos ou mais (Marron *et alli.*, 2010).

Prevenção secundária

O atraso no diagnóstico é um desafio reconhecido na população de doentes oncológicos de cabeça e pescoço. Este desafio relaciona-se com o paciente, com a acessibilidade limitada ao sistema de cuidados de saúde e com o prestador de cuidados de saúde (Gómez *et alli.*, 2010).

O atraso no diagnóstico tem sido mostrado como um factor de risco para o crescimento tumoral (Gómez *et alli.*, 2009). Estes atrasos têm sido também associados com a diminuição da sobrevivência em alguns estudos recentes (Peacock *et alli cit. in Foy et alli.*, 2013).

Portanto, o aumento da consciência sobre os sintomas iniciais das lesões potencialmente malignas, bem como a educação dos profissionais de saúde acerca destas lesões devem melhorar a deteção precoce, aumentar as taxas de cura e diminuir a morbilidade relacionada com o tratamento (Gómez *et alli.*, 2010).

Os médicos dentistas têm um papel fundamental na deteção do cancro oral. Mas para existir um maior número de diagnósticos precoces é necessário que os indivíduos se preocupem com a sua saúde oral e realizem consultas frequentes. Logo, um aumento nas consultas dentárias regulares está associado a estádios precoces no momento do diagnóstico do cancro oral (Langevin *et alli.*, 2012).

O auto-exame oral pode ser parte integrante das políticas de saúde para o cancro oral. A técnica é descrita geralmente como não invasiva, de baixo custo, fiável e aplicável em massa para controlar a incidência do cancro oral (Torres-Pereira, 2010).

Os médicos dentistas devem instruir os seus pacientes a realizar o auto-exame oral de forma frequente, para que este o realize em casa. Devem também ser dados a conhecer

ao paciente os factores de risco do cancro oral e incentivar a mudança de comportamentos de risco (Patton *et alli.*, 2006).

Segundo Scoot *et alli.* (2010), o auto-exame deve ser realizado em frente a um espelho, num local bem iluminado e, remoção de óculos e próteses, caso se use. Em seguida, iniciar o auto-exame oral:

- Com o dedo indicador e o polegar, tracionar o lábio inferior para baixo e o superior para cima, observando e palpando os lábios e as gengivas;
- Com a boca aberta e com o dedo indicador esticar a mucosa jugal e movimentar a cabeça levemente para o mesmo lado, observando e palpando toda a mucosa;
- Colocar a língua para fora, observar e palpar toda a sua área e movimentá-la para um lado e para o outro;
- Com a boca aberta e a cabeça inclinada para trás, observar e palpar o palato;
- Colocar a ponta da língua a tocar no palato e, observar o pavimento da boca e zona inferior da língua.

Dentro a prevenção de Cancro Oral, existe em Portugal um programa de intervenção precoce de cancro oral (PIPCO), definido pela ordem dos médicos dentistas (OMD) e pela direção geral da saúde (DGS), que integra médicos dentistas, médicos hospitalares, médicos de família, hospitais e laboratório de referência. Este programa inclui a intervenção precoce no cancro oral e atribuição de cheques dentista. A estratégia de intervenção neste projecto passa pelo despiste precoce de lesões na cavidade oral em pacientes de risco, realizado por médicos de família, os quais emitem o cheque dentista e encaminham para o médico dentista aderente. O médico dentista realiza uma consulta de diagnóstico, onde avalia a lesão, e decide se é necessário realizar uma biópsia ou não. Todo este processo de despiste e diagnóstico do cancro oral é registado num programa informático, permitindo assim um contacto entre todos os profissionais de saúde envolvidos (OMD, 2014).

Este programa representa uma mais valia absoluta e inovadora em contexto de patologia oncológica de cabeça e pescoço previligiando o acesso rápido à consulta para diagnóstico, um encaminhamento seguro e facilitado ao tratamento adequado e otimiza a rede de cuidados prestados ao doente oncológico. Tem como finalidade tornar mais positivos os resultados em saúde neste grupo de doentes.

Prevenção terciária

Dentro desta prevenção terciária podemos incluir a reabilitação e reconstrução anatómicas oro-facial. Um acompanhamento regular pós-tratamento, em pacientes depois do tratamento curativo do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço é altamente recomendado pela *National Comprehensive Cancer Network*, a fim de detectar: recidiva da doença; um segundo cancro primário na cabeça e pescoço ou pulmões; complicações do tratamento (Foy *et alli.*, 2013).

9. Tratamento

A cirurgia, radioterapia e a quimioterapia são as principais modalidades terapêuticas do cancro oral. Tendo em conta as capacidades, experiência e infra-estruturas necessárias, para o estadiamento e tratamento com a mínima morbilidade física, funcional e cosmética, o tratamento do cancro é normalmente realizado em hospitais especializados (Sankaranarayanan *et alli.*, 2015).

Em estádios iniciais (I e II), o objectivo do tratamento é o controlo loco-regional da doença e a preservação funcional dos órgãos atingidos, recorrendo para isso a armas terapêuticas, como a cirurgia e/ou a radioterapia. Em estádios mais avançados (III e IV), a doença pode estar disseminada e é necessário um tratamento sistémico, no qual pode ser necessário quatro modalidades terapêuticas: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e novos fármacos dirigidos contra alvos moleculares específicos (Santos *et alli.*, 2011).

A cirurgia e a radioterapia são modalidades muito utilizadas para o tratamento precoce do cancro oral em estádios iniciais, quer separadas ou combinadas. A escolha da modalidade depende da localização e extensão do tumor, resultados funcionais e cosméticos, idade do paciente, doenças associadas, a preferência do paciente, e a disponibilidade de conhecimentos (Sankaranarayanan *et alli*, 2015).

Tumores localmente avançados são agressivos e as taxas de insucesso dos tratamentos loco-regionais são elevadas. Uma abordagem de modalidades combinadas integrando a cirurgia, a radioterapia, com ou sem quimioterapia, planeada e executada por uma equipa multidisciplinar é sempre preferível. Deve ser dada uma importância apropriada a factores como os resultados funcionais e cosméticos, e os conhecimentos disponíveis (Sankaranarayanan *et alli*, 2015).

De salientar ainda a importância da avaliação dos *patient-reported outcomes*, que permite fazer um acompanhamento da percepção do doente ao longo da doença. Os pacientes podem fornecer informação que não seria possível obter através de tecnologia médica ou observadores, ou seja, podem fornecer informações acerca dos seus pensamentos, queixas e opiniões sobre o tratamento. Em doenças crónicas, a avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde desempenha um papel importante no acompanhamento do doente ao longo do ciclo da doença. A sobrevivência pode não ser o objectivo principal da opção terapêutica e nestes casos a optimização da qualidade de vida do doente e seus familiares deve ser privilegiada (Deshpande *et alli.*, 2011).

10. Futuro

- A aposta na prevenção primária- especialmente a cessação tabágica, e a prevenção secundária, com foco em indivíduos de alto risco, são medidas susceptíveis de serem rentáveis e acessíveis em países de baixo e médio poder económico.

- Estudos adicionais são necessários para avaliar a relação custo-eficácia e as implicações orçamentais dos rastreios visuais do cancro oral em alguns países. Estes estudos devem ter como foco a estrutura da triagem, de forma a identificar a abordagem mais rentável para fornecer o rastreio do cancro oral a indivíduos de alto risco (Sankaranarayanan *et alli*, 2015).

- De forma a promover o diagnóstico precoce, é essencial aumentar o conhecimento dos profissionais de saúde oral sobre o cancro oral, os seus factores de risco e as lesões potencialmente malignas mais comuns. A investigação futura deve continuar a ser dirigida ao estabelecimento de boas práticas clínicas, adequadas para exames de detecção precoce.

- Actualmente, as novas e inovadoras técnicas baseadas na visualização mostram resultados promissores, mas apontam também uma falta de evidência para apoiar a sua eficácia na detecção precoce – mais estudos continuam a ser necessários (Messadi, 2013).

- A análise das correlações entre os biomarcadores, fases de displasia e a sua progressão para neoplasia é complexa, e requer a incorporação de múltiplas variáveis. A literatura publicada até à data traça duas abordagens principais:
 - 1- A descrição dos perfis de biomarcadores num ponto específico no tempo, incluindo a expressão e padrão de distribuição, em relação ao grau de displasia;
 - 2- A correlação de modificações dos perfis dos biomarcadores ao longo do tempo em relação à progressão da displasia.

- A identificação precisa do potencial de transformação maligna de lesões displásicas é de importância científica e clínica primária. Ainda é necessária

mais investigação para delinear este paradigma completamente (Lingen *et alli.*, 2011).

III. Conclusão

O cancro oral é uma patologia com elevadas taxas de mortalidade e morbilidade associada, a nível mundial.

Futuramente, deve ser dada ainda maior importância à prevenção do cancro oral, sobretudo nos indivíduos de alto risco.

O rastreio do cancro oral tem como função analisar a existência de patologia em pessoas assintomáticas. No entanto, há limitações conhecidas que importam considerar, para que a sua realização represente efectivamente ganhos em saúde.

Os profissionais de saúde oral devem ser treinados e consciencializados para a detecção precoce de lesões com potencial de transformação maligna. É da maior importância detectar o cancro oral em estádios mais precoces, e para isso os profissionais de saúde devem possuir maiores competências sobre este assunto, em especial na diferenciação das lesões potencialmente malignas de alto risco e baixo risco, de maneira a que a patologia seja diagnosticada e o paciente encaminhado para as instituições especializadas o mais rápido possível, pois o tempo nestas situações é de extrema importância.

O PIPCO representa, em Portugal uma mais-valia neste contexto.

A história clínica é algo vital quando se procede ao atendimento de pacientes. O registo de todos aspectos, incluindo antecedentes hospitalares, doenças passadas e recentes,

medicação actual, alergias e história familiar são factores fundamentais que o médico dentista deve ter no seu conhecimento.

O registo fotográfico é algo fundamental, pois permite comparar, monitorizar e avaliar diversas lesões da mucosa oral antes, durante e após o tratamento.

Os meios de diagnóstico auxiliares, tais como *Velscope*®, *ViziLite*® e métodos de coloração representam avanços científicos com importância, para a identificação precoce de patologia maligna da cavidade oral. No entanto importa considerar que são ainda pouco precisos e pouco capacitados para permitir diferenciar entre lesões benignas, potencialmente malignas e malignas. Assim, podem complementar sem substituir outros meios de diagnóstico, e é necessário uma formação contínua e especializada aos profissionais acerca destes meios auxiliares de diagnóstico.

De referenciar a nova técnica auxiliar de diagnóstico, o projecto *Blue Stain*®, desenvolvida por docentes e investigadores portugueses. Este método promete um diagnóstico rápido, permitindo ao médico dentista conhecer o resultado do teste no tempo útil da consulta, evitando assim tempos de espera demorados que são característicos dos exames convencionais. Importa contudo analisar as vantagens e desvantagens da técnica num futuro próximo.

A biópsia permanece ainda como *gold standard* no diagnóstico definitivo.

De salientar a importância de promover o conhecimento dos profissionais de saúde sobre o cancro oral em todos os seus aspectos. Ter conhecimento dos factores de risco é essencial para que os profissionais de saúde tenham especial atenção em indivíduos de alto risco, que apresentem exposição a esses mesmos factores. Encontram-se neste grupo os consumidores de álcool e tabaco e indivíduos que tenham tido contacto com factores de risco biológicos como o HPV.

Também nas suas mãos está o importante papel de modificar comportamentos de risco, facilitar o diagnóstico precoce, acompanhar o doente oncológico e integrar equipas de reabilitação oral e reconstrução oro-facial no sentido de promover ao máximo, cuidados de saúde centrados no doente.

No seu conjunto, estas medidas permitirão diminuir as taxas de incidência da patologia e melhorar o prognóstico do doente oncológico, sobretudo as taxas de sobrevivência, os números relacionados com a recidiva e os resultados de qualidade de vida relacionada com a saúde.

IX. Bibliografia

Agha, R. e Mirowski, G. W. (2010). The art and science of oral examination. *Dermatologic Therapy*, 23(3), pp. 209-219.

Amarasinghe, H. K. *et alli.* (2010). Derivation and validation of a risk-factor model for detection of oral potentially malignant disorders in populations with high prevalence. *Br J Cancer*, 103(3), pp. 303-309.

Arduino, P. G. *et alli.* (2009). Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 38(6), pp. 540-544.

Awan, K. H. *et alli.* (2012). Utility of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of potentially malignant disorders of the oral cavity – a clinical and histological assessment. *Oral Diseases*, 18(8), pp. 728-733.

Awan, K. H., Morgan, P. R. e Warnakulasuriya, S. (2011). Evaluation of an autofluorescence based imaging system (*Velscope*TM) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncology*, 47(4), pp. 274-277.

Balevi, B. (2007). Evidence-Based Decision-Making: Should the General Dentist Adopt the Use of the *Velscope*® for Routine Screening for Oral Cancer?. *Journal of the Canadian Dental Association*, 73(7).

Bhoopathi, V., Kabani, S. e Mascarenhas, A. K. (2009). Low positive predictive value of the oral brush biopsy in detecting dysplastic oral lesions. *Cancer*, 115(5), pp. 1036-1040.

Blackburn, E. H. (2010). Highlighting the Science of Cancer Prevention. *Cancer Prevention Research*, 3(4), pp. 393.

Bonifazi, M. *et alli.* (2011). Age–period–cohort analysis of oral cancer mortality in Europe: The end of an epidemic?. *Oral Oncology*, 47(5), pp. 400-407.

Bremmer, J. F. *et alli.* (2009). Screening for Oral Precancer with Noninvasive Genetic Cytology. *Cancer Prevention Research*, 2(2), pp. 128-133.

Bray, F. *et alli.* (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer*, 132, pp. 1133–1145.

Brown, L. M., Check, D. P. e Devesa, S. S. (2011). Oropharyngeal cancer incidence trends: diminishing racial disparities. *Cancer Causes & Control*, 22(5), pp. 753-763.

Burch, J.M. e Treister, N.S. (2010). *Clinical Oral Medicine and Pathology*. New York, Humana Press, pp. 113-128.

Carnelio, S. *et alli.* (2011). A Brief Review of Common Oral Premalignant Lesions with Emphasis on Their Management and Cancer Prevention. *The Indian Journal of Surgery*, 73(4), pp. 256-261.

Chen, Y. K. *et alli.* (1999). Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral Oncology*, 35(2), pp. 173-179.

Chen, Y.-W. *et alli.* (2007). Application of In Vivo Stain of Methylene Blue as a Diagnostic Aid in the Early Detection and Screening of Oral Squamous Cell Carcinoma and Precancer Lesions. *Journal of the Chinese Medical Association*, 70(11), pp. 497-503.

Cheng, L. e Wright, J. (2011). Advances in Diagnostic Adjuncts for Oral Squamous Cell Carcinoma. *The Open Pathology Journal*, 5, pp. 3-7.

Cohan, D. M. *et alli.* (2009). Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 17, pp. 88–94.

Deshpande, P. R. *et alli.* (2011). Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspectives in Clinical Research*, 2(4), pp. 137-144.

Diniz Freitas, M. *et alli.* (2004). Aplicaciones de la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer oral. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Ed. impresa)*, 9, pp. 355-361.

Driemel, O. *et alli.* (2007). Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 5(12), pp. 1095-1100.

Du, G.-f. *et alli.* (2007). Rose bengal staining in detection of oral precancerous and malignant lesions with colorimetric evaluation: A pilot study. *International Journal of Cancer*, 120(9), pp. 1958-1963.

Epstein, J. B. *et alli.* (2007). Utility of toluidine blue in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma: Continuing research and implications for clinical practice. *Head & Neck*, 29(10), pp. 948-958.

Epstein, J. B. *et alli.* (2008). Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncology*, 44(6), pp. 538-544.

Farah, C. S. *et alli.* (2012). Efficacy of tissue autofluorescence imaging (*Velscope®*) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head & Neck*, 34(6), pp. 856-862.

Fedele, S. (2009). Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head & Neck Oncology*, 1, pp. 5-5.

Feller, L. e Lemmer, J. (2012). Oral Leukoplakia as It Relates to HPV Infection: A Review. *International Journal of Dentistry*, 2012, pp. 7.

Forman, D. *et alli.* (2013). Cancer Incidence in Five Continents IX. Lyon, France, International Agency for Cancer.

Foy, J.-P. *et alli.* (2013). Oral Premalignancy: The Roles of Early Detection and Chemoprevention. *Otolaryngologic clinics of North America*, 46(4), pp. 579-597.

Gandini S, *et alli*. (2012). Mouthwash and Oral Cancer Risk – Quantitative Meta-analysis of Epidemiologic Studies. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 19(2), pp. 173-180.

Gómez, I. *et alli*. (2009). Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *European Journal of Oral Sciences*, 117(5), pp. 541-546.

Gómez, I. *et alli*. (2010). Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay?. *Oral Diseases*, 16(4), pp. 333-342.

Grinde, B. e Olsen, I. (2010). The role of viruses in oral disease. *Journal of Oral Microbiology*, 2, pp. 10.3402/jom.v2i0.2127.

Guadagnolo, B. A., Myers, J. N. e Zagars, G. K. (2010). Role of postoperative irradiation for patients with bilateral cervical nodal metastases from cutaneous melanoma: A critical assessment. *Head & Neck*, 32(6), pp. 708-713.

Gupta, B., Ariyawardana, A. e Johnson, N. W. (2013). Oral cancer in India continues in epidemic proportions: evidence base and policy initiatives. *International Dental Journal*, 63(1), pp. 12-25.

Hanken, H. *et alli*. (2013). The detection of oral pre- malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (*Velscope*(TM)) – a single blinded clinical evaluation. *Head & Face Medicine*, 9, pp. 23-23.

Hasina, R. e Lingen, M. (2001). Angiogenesis in oral cancer. *Journal of Dental Education*, 65(11), pp. 1282-1290.

Heck, J. E. *et alli*. (2010). Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *International Journal of Epidemiology*, 39(1), pp. 166-181.

Ho, M. W. *et alli.* (2012). The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncology*, 48(10), pp. 969-976.

Ho, P.-S. *et alli.* (2007). Consumption of areca quid, cigarettes, and alcohol related to the comorbidity of oral submucous fibrosis and oral cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 104(5), pp. 647-652.

Holmstrup, P. *et alli.* (2007). Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable?. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(5), pp. 262-266.

IARC. (2007). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 89: Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines.* Lyon, International Agency for Research on Cancer.

IARC. (2010). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 96: Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate.* Lyon, International Agency for Research on Cancer.

Jefferies, S. *et alli.* (1999). The role of genetic factors in predisposition to squamous cell cancer of the head and neck. *British Journal of Cancer*, 79(5-6), pp. 865-867.

Johnson, N. W. *et alli.* (2011). Global Oral Health Inequalities in Incidence and Outcomes for Oral Cancer: Causes and Solutions. *Advances in Dental Research*, 23(2), pp. 237-246.

Kao, S. Y. *et alli.* (2015). Expert Consensus on the Detection and Screening of Oral Cancer and Precancer. *Chinese Journal of Dental Research*, 18, pp. 79-83.

Kurita, H. *et alli.* (2012). Effectiveness of vital staining with iodine solution in reducing local recurrence after resection of dysplastic or malignant oral mucosa. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(2), pp. 109-112.

Lane, P. M. *et alli.* (2006). Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *Journal of Biomedical Optics*, 11(2), pp. 024006-024006-7.

Langer, C. J. (2012). Exploring biomarkers in head and neck cancer. *Cancer*, 118(16), pp. 3882-3892.

Langevin, S. M. *et alli.* (2012). Regular dental visits are associated with earlier stage at diagnosis for oral and pharyngeal cancer. *Cancer causes & control*, 23(11), pp. 1821-1829.

Leemans, C. R., Braakhuis, B. J. M. e Brakenhoff, R. H. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*, 11(1), pp. 9-22.

Li, Y. *et alli.* (2004). Salivary Transcriptome Diagnostics for Oral Cancer Detection. *American Association for Cancer Research*, 10(24), pp. 8442-8450.

Lingen, M. W. *et alli.* (2008). Critical Evaluation of Diagnostic Aids for the Detection of Oral Cancer. *Oral oncology*, 44(1), pp. 10-22.

Lingen, M. W. *et alli.* (2011). Genetics/epigenetics of oral premalignancy: current status and future research. *Oral Diseases*, 17, pp. 7-22.

Liu, D. *et alli.* (2016). Non-Invasive Techniques for Detection and Diagnosis of Oral Potentially Malignant Disorders. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 238(2), pp. 165-177.

Liu, J. e Duan, Y. (2012). Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral Oncology*, 48(7), pp. 569-577.

Lu, D., Yu, X. e Du, Y. (2011). Meta-analyses of the effect of cytochrome P450 2E1 gene polymorphism on the risk of head and neck cancer. *Molecular Biology Reports*, 38(4), pp. 2409-2416.

Lucenteforte, E. *et alli.* (2009). Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncology*, 45(6), pp. 461-467.

Markopoulos, A. K. (2012). Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. *The Open Dentistry Journal*, 6, pp. 126-130.

Marron, M. *et alli.* (2010). Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *International Journal of Epidemiology*, 39(1), pp. 182-196.

McIntosh, L., McCullough, M. J. e Farah, C. S. (2009). The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DL™) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncology*, 45(12), pp. e227-e231.

McMahon, J. *et alli.* (2010). Use of Lugol's iodine in the resection of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(2), pp. 84-87.

Mehanna, H. M. *et alli.* (2009). Treatment and follow-up of oral dysplasia — A systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*, 31(12), pp. 1600-1609.

Mehrotra, R. e Gupta, D. K. (2011). Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head & Neck Oncology*, 3, pp. 33-33.

Mehrotra, R. *et alli.* (2012). The role of cytopathology in diagnosing HPV induced oropharyngeal lesions. *Diagnostic Cytopathology*, 40(9), pp. 839-843.

Melo, P. e Ferreira, F. (2015). Digital cytology for cancer detection. (Artigo aceite para publicação).

Messadi, D. V. (2013). Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *International Journal of Oral Science*, 5(2), pp. 59-65.

Messadi, D. V. *et alli.* (2014). The clinical effectiveness of reflectance optical spectroscopy for the in vivo diagnosis of oral lesions. *International Journal of Oral Science*, 6(3), pp. 162-167.

Messadi, D. V., Wilder-Smith, P. e Wolinsky, L. (2009). Improving Oral Cancer Survival: The Role of Dental Providers. *Journal of the California Dental Association*, 37(11), pp. 789-798.

Mishra, R. (2012). Biomarkers of oral premalignant epithelial lesions for clinical application. *Oral Oncology*, 48(7), pp. 578-584.

Mittal, N., Palaskar, S. e Shankari, M. (2012). Rose Bengal staining - diagnostic aid for potentially malignant and malignant disorders: A pilot study. *Indian Journal of Dental Research*, 23(5), pp. 561-564.

Montoro, J. R. *et alli*. (2008). Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 74, pp. 861-866.

Mota-Ramírez, A., Silvestre, F. J. e Simó, J. M. (2007). Oral biopsy in dental practice. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 12, pp. 504-510.

Murube, J. (2014). Rose Bengal: The Second Most Commonly Used Surfocular Vital Stain. *The Ocular Surface*, 12(1), pp. 14-22.

Napier, S. S. e Speight, P. M. (2008). Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37(1), pp. 1-10.

Omar, E. (2015). Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Head & Face Medicine*, 11, pp. 6.

Ordem dos Médicos Dentistas Home Page. [Em linha]. Disponível em <https://www.omb.pt/publico/cancro-oral>. [Consultado em: 05/06/2016].

Ordem dos Médicos Dentistas Home Page. [Em linha]. Disponível em: <https://www.omb.pt/noticias/2014/01/cancro-oral-alargamento>. [Consultado em: 05/06/2016].

Patel, S. G. e Shah, J. P. (2005). TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55(4), pp. 242-258.

Patton, L. L. *et alli.* (2006). Adequacy of training in oral cancer prevention and screening as self-assessed by physicians, nurse practitioners, and dental health professionals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 102(6), pp. 758-764.

Pavia, M. *et alli.* (2006). Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(5), pp. 1126-1134.

Pentenero, M. *et alli.* (2011). Clinical features of microinvasive stage I oral carcinoma. *Oral Diseases*, 17(3), pp. 298-303.

Pereira, J. d. S. *et alli.* (2011). Epidemiology and correlation of the clinicopathological features in oral epithelial dysplasia: analysis of 173 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 15(2), pp. 98-102.

Pesce, M. A. e Spitalnik, S. L. (2007). Saliva and the Clinical Pathology Laboratory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098(1), pp. 192-199.

Petruzzi, M. *et alli.* (2010). Use of Lugol's iodine in oral cancer diagnosis: An overview. *Oral Oncology*, 46(11), pp. 811-813.

Piemonte, E. D., Lazos, J. P. e Brunotto, M. (2010). Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(7), pp. 513-517.

Prabhu, S. R. e Wilson, D. F. (2013). Human papillomavirus and oral disease – emerging evidence: a review. *Australian Dental Journal*, 58(1), pp. 2-10.

Puñal-Riobóo, J. *et alli.* (2010). Occupation as a risk factor for oral and pharyngeal cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp.*, 61(5), pp. 375–383.

Ram, H. *et alli.* (2011). Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*, 10(2), pp. 132-137.

Rethman, M. P. *et alli.* (2010). Evidence-Based Clinical Recommendations Regarding Screening for Oral Squamous Cell Carcinomas. *The Journal of the American Dental Association*, 141(5), pp. 509-520.

Riaz, A. *et alli.* (2013). Methylene blue as an early diagnostic marker for oral precancer and cancer. *SpringerPlus*, 2, pp. 95.

Roblyer, D. *et alli.* (2009). Objective Detection and Delineation of Oral Neoplasia Using Autofluorescence Imaging. *Cancer prevention research*, 2(5), pp. 423-431.

Rodrigues, E. B. *et alli.* (2009). The Use of Vital Dyes in Ocular Surgery. *Survey of Ophthalmology*, 54(5), pp. 576-617.

Rogers, S. N. *et alli.* (2009). Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncology*, 45(3), pp. 201-211.

RORENO. (2016). *Registo Oncológico Nacional 2010*. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto.

Rosin, M. P. *et alli.* (2007). Visualization and Other Emerging Technologies as Change Makers for Oral Cancer Prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098(1), pp. 167-183.

Saba, N. F. *et alli.* (2011). Gender and Ethnic Disparities in Incidence and Survival of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue, Base of Tongue, and Tonsils: A Surveillance, Epidemiology and End Results Program-Based Analysis. *Oncology*, 81(1), pp. 12-20.

Sankaranarayanan, R. *et alli.* (2005). Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*, 365(9475), pp. 1927-1933.

Sankaranarayanan, R. *et alli.* (2013). Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncology*, 49(4), pp. 314-321.

Sankaranarayanan, R. *et alli.* (2015). Oral Cancer: Prevention, Early Detection, and Treatment. In: Sankaranarayanan, R. *et alli.* (Eds). *Cancer: Disease Control Priorities*. Terceira Edição. Washington (DC), The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, pp. 85-96.

Santos, L., Teixeira, L. (2011). *Oncologia Oral*. Lisboa, Lidel, pp. 1-215.

Sciubba, J. J. (1999). Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. *The Journal of the American Dental Association*, 130(10), pp. 1445-1457.

Scott, S. E. *et alli.* (2010). Pilot study to estimate the accuracy of mouth self-examination in an at-risk group. *Head & Neck*, 32(10), pp. 1393-1401.

Scully, C. (2011). Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Oral Medicine and Pathology*, 16(3), pp. 306.

Seoane, J. *et alli.* (2002). Artefacts produced by suture traction during incisional biopsy of oral lesions. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 27(6), pp. 549-553.

Shpitzer, T. *et alli.* (2009). Salivary analysis of oral cancer biomarkers. *British Journal of Cancer*, 101(7), pp. 1194-1198.

Siegel, R. *et alli.* (2012). Cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(1), pp. 10-29.

Smith, R. A., Cokkinides, V. e Brawley, O. W. (2012). Cancer screening in the United States, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(2), pp. 129-142.

Somatunga, L. *et alli.* (2012). Smokeless tobacco use in Sri Lanka. *Indian Journal of Cancer*, 49(4), pp. 357-363.

Sugerman, P. B. *et alli.* (2002). The Pathogenesis of Oral Lichen Planus. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(4), pp. 350-365.

Thomson, P. J. (2002). Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis?. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 31(3), pp. 262-266.

Torre, L. A. *et alli.* (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), pp. 87-108.

Torres-Pereira, C. (2010). Oral cancer public policies: is there any evidence of impact?. *Brazilian Oral Research*, 24, pp. 37-42.

van der Waal, I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncology*, 45(4-5), pp. 317-323.

Villa, A., Villa, C. e Abati, S. (2011). Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Australian Dental Journal*, 56(3), pp. 253-256.

Warnakulasuriya, S. (2010). Living with oral cancer: Epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncology*, 46(6), pp. 407-410.

Warnakulasuriya, S. *et alli.* (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(10), pp. 575-580.

Yako-Suketomo, H. e Matsuda, T. (2010). Comparison of Time Trends in Lip, Oral Cavity and Pharynx Cancer Mortality (1990–2006) Between Countries Based on the WHO Mortality Database. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 40(11), pp. 1118-1119.

Zini, A. *et alli*. (2010). Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(4), pp. 299-305.