

Bárbara Sofia Monteiro Da Costa

Uma Perspectiva Actual Sobre Diagnóstico Precoce de Cancro Oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Bárbara Sofia Monteiro Da Costa

Uma Perspectiva Actual Sobre Diagnóstico Precoce de Cancro Oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Bárbara Sofia Monteiro Da Costa

Uma Perspectiva Actual Sobre Diagnóstico Precoce de Cancro Oral

Trabalho apresentado à Universidade

**Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para a obtenção de Grau
de Mestre em Medicina Dentária.**

(Bárbara Costa)

RESUMO

O cancro oral é uma causa importante de milhares de mortes em todo o mundo. Desta forma, torna-se imprescindível actuar nesta problemática uma vez que, põe em causa a saúde oral pública. A nível do ranking mundial, o cancro oral é o 6º mais frequente, sendo que mais de 90% dos casos apresentam-se como Carcinoma Espino-Celular.

Esta variante histológica é mais comum no sexo masculino, sobretudo na 5ª a 6ª década de vida. Contudo, tem-se vindo a verificar um aumento progressivo da sua incidência no sexo feminino, devido à contínua exposição ao tabaco, entre outros factores. Efectivamente, os factores de risco mais cruciais pelo seu aparecimento são o tabaco e o consumo de álcool, apesar de existir múltiplos factores, como o Vírus do Papiloma Humano, exposição à radiação solar, dieta, polimorfismos, entre outros.

Apesar do avanço para a compreensão do processo de desenvolvimento desta patologia e o reconhecimento dos factores de risco que se encontram associados, a taxa de sobrevivência aos 5 anos é relativamente baixa (inferior a 50%), sobretudo, associada ao estadiamento III e IV. Desta forma, a prevenção e o rastreio de cancro oral são fundamentais, na medida em que, o diagnóstico precoce leva a um tratamento menos agressivo, melhorando a qualidade de vida destes pacientes, bem como a taxa de sobrevivência.

Para se compreender melhor esta temática, acerca do cancro oral, bem como os métodos de diagnóstico, procedeu-se a uma revisão bibliográfica, datada entre 2001 e 2015, através dos motores de busca B-on, Pubmed, Scielo e RCAAP, como também obras literárias, teses e páginas de internet da NCI, WHO/OMS, INCA, IARC, PeriRx®, VELscope® e Denmat, sendo esta realizada na Biblioteca da Universidade Fernando Pessoa e na Biblioteca da Facultat d'Odontologia d' Universitat de Barcelona.

Assim, com base em 112 referências bibliográficas, pode-se concluir que, o exame mais comumente usado para diagnóstico precoce é exame oral convencional. Contudo, este procedimento não apresenta capacidade de precisão para identificar todas as lesões orais

potencialmente malignas, uma vez que é um procedimento subjectivo, e que exige experiência e habilidade do operador.

Apesar de existirem novas tecnologias minimamente invasivas, que afirmam avaliar com maior precisão a presença de lesões malignas intra-orais, não existe evidência científica que sejam mais eficazes no diagnóstico precoce de cancro oral que o exame clínico intra-oral.

De facto, só é importante a melhoria do resultado do paciente se a doença for detectada e tratada o mais precocemente possível, para que o prognóstico seja favorável.

ABSTRACT

Oral cancer is an important cause of thousands of deaths around the world, thus it is essential to act on this problem. Thus, it is essential to act on this issue, because it puts into question the public oral health. In world ranking oral cancer 6th more common, with over 90% of cases present as squamous cell carcinoma.

This histological variant is more common in males, especially in the 5th and 6th decade of life. However, it has been observed a progressive increase in its incidence among women, due to continuous exposure to tobacco and other factors. Indeed, the risk factors most crucial for its appearance are tobacco and alcohol consumption, although there multiple factors such as Human Papilloma Virus, exposure to solar radiation, diet, polymorphisms among others.

Despite advances in understanding the process development of the pathology and the recognition of risk factors that are associated with the rate of survival-5 years is relatively low (under 50%) mainly associated with stage III and IV. So, the prevention and oral cancer screening are key, in that, early diagnosis can lead to a less aggressive treatment, improving quality of life of these patients, and the rate of survival.

In order to understand this issue about oral cancer, as well as diagnostic methods, it was proceeded to a literature review, dated between 2001 and 2015, through the datebases, B-on, Pubmed, Scielo and RCAAP, as also literary works, thesis and internet pages of NCI, WHO/OMS, INCA, IARC, PeriRx® VELscope® and Denmat, being held in the library of Universidade Fernando Pessoa and Facultat d'Odontologia d' Universitat de Barcelona.

Thus, after analyzing 112 scientific articles, it can concluded that, the most commonly used test to early diagnosis is conventional oral examination. However, this procedure has no ability to accurately to identify all potential malignant oral lesions, since that is a subjective procedure, which requires experience and ability of the operator.

Although there are new minimally invasive technologies, that claim to assess more accurately the presence of intra-oral malignant lesions, there is no scientific evidence that are more effective in the early diagnosis of oral cancer that intra-oral clinical examination.

In fact, it is only important to improve patient outcomes if the disease is detected and treated as early possible so that the prognosis is favorable.

DEDICATÓRIAS

Dedico esta monografia,

Sobretudo, aos meus pais, Maria Emília Monteiro e Artur Jorge Costa, por estarem sempre do meu lado, pelo carinho e apoio incondicional dado ao longo da minha vida, pois sem eles, nada seria possível.

A toda a minha família, nomeadamente, aos meus avós maternos Isaura e Joaquim, por todas as palavras de apoio e incentivo dadas, durante as fases mais importantes da minha vida.

“Aprendi que o difícil não é chegar ao topo, mas sim nunca deixar de subir.” Walt Disney

AGRADECIMENTOS:

Em primeiro lugar ao meu orientador, Professor Pedro Ferreira Trancoso, Docente da Universidade Fernando Pessoa, pela transmissão de conhecimentos, pela sua dedicação, empenho e disponibilidade dada na orientação desta que é a fase final de mais uma etapa na minha vida.

A todos os Docentes da Universidade Fernando Pessoa, às quais contribuíram para a minha formação académica ao longo destes 5 anos, bem como a transmissão de valores necessários para ser uma óptima Médica Dentista.

Aos Docentes da Facultat d’Odontologia d’Universitat de Barcelona, que durante um período de 5 meses contribuíram para alargar os meus conhecimentos e responder a novos desafios.

À minha família, por terem sempre acreditado nas minhas capacidades e por terem me apoiado em todos os momentos difíceis da minha vida.

À minha binómia Joana Belinha, por toda a dedicação e amizade partilhada ao longo destes anos académicos, principalmente, por todo o apoio prestado nos momentos longe da família e, sobretudo, ter feito com que crescesse e aprendesse a acreditar em mim.

À minha grande amiga Ana Lúcia Abreu, pelos momentos partilhados ao longo de vários anos de amizade, pois sei que, independentemente da distância, estaremos sempre juntas.

Aos meus amigos Rita Soares, Sónia Gonçalves e Miguel Pinto por estarem sempre comigo em todos os momentos e acreditarem no meu valor.

A todos os meus colegas e amigos, que de certa forma me proporcionaram momentos de alegria e fizeram deste percurso, uma feliz etapa da minha vida.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE TABELAS	xi
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii

INTRODUÇÃO	1
-------------------------	----------

DESENVOLVIMENTO	3
------------------------------	----------

I. Materiais e Métodos	3
II. Definição e Conceito de Cancro	4
III. Definição e Conceito de Cancro Oral	4
IV. Epidemiologia do Cancro e Cancro Oral.....	5
IV.2. Taxa de Sobrevivência em função da Classificação TNM	10
V. Factores de Risco do Cancro Oral.....	13
V.1. Tabaco.....	14
V.2. Álcool	16
V.3. Vírus HPV	17
V.4. Hábitos Alimentares	19
V.5. Imunossupressão	20
V.6. Exposição à radiação solar.....	21
V.7. Saúde e Higiene oral	22
V.8. Hereditariedade/Polimorfismo	22
V.9. Diagnóstico precoce	23
VI. Patologia Benigna e Oncológica	24
VI.1. Lesões Benignas	24
VI.1.i. Fibroma	25
VI.1.ii. Papiloma.....	26
VI.1.iii. Granuloma Telangiectásico.....	26
VI.2. Lesões Pré-Neoplásicas.....	27
VI.3. Lesões Potencialmente Malignas.....	27
VI.3.i. Leucoplasia	28
VI.3.ii. Eritroplasia	29

VI.3.iii. Fibrose Submucosa Oral.....	30
VI.3.iv. Líquen Plano Oral.....	30
VI.4. Lesões Malignas	31
VI.4.i. Carcinoma Espino-Celular	31
VI.4.ii. Linfoma não Hodgkin.....	33
VI.4.iii. Sarcoma de Kaposi.....	34
VII. Procedimentos de Diagnóstico Precoce de Cancro Oral	34
VII.1. Exploração Clínica.....	35
VII.2. Citologia Exfoliativa.....	37
VII.3. Solução de Toluidina	39
VII.4. Solução de Lugol	41
VII.5. Quimiluminescência	42
VII.6. Autofluorescência Tecidual	43
VII.7. Microscopia oral Directa	47
VII.8. Biopsia	47
VII.8.i. Biopsia por Raspagem.....	48
VII.8.ii. Biopsia Aspirativa.....	49
VII.8.iii. Biopsia Cirúrgica	49
VII.9. Biomarcadores Salivares	51
CONCLUSÃO.....	56
BIBLIOGRAFIA	60
ANEXOS	74
Anexo I – Figuras referentes à Patologia Benigna e Oncológica	75
Anexo II – Figuras referentes aos Procedimentos de Diagnóstico Precoce	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fibroma na zona antero-lateral da língua (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso)	76
Figura 2 – Papiloma na zona da linha média no palato duro (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).....	76
Figura 3 – Granuloma piogénico na região palatina entre os dentes 25 e 26 (Cortesia do Dr. Jaime Albericht Mota).....	76
Figura 4 – Leucoplasia homogénea na região antero-ventral da língua (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).....	77
Figura 5 – Eritroplasia na região posterior esquerda do palato mole (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).....	77
Figura 6 – Carcinoma em área de fibrose submucosa oral (Cortesia do Dr. António Mano Azul).....	77
Figura 7 – Líquen Plano do tipo reticular na mucosa jugal direita (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).....	78
Figura 8 - Carcinoma Espino-Celular no rebordo alveolar posterior inferior esquerdo (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso)	78
Figura 9 - Explicação relativa à aplicação da técnica de Citologia Exfoliativa convencional (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso)	80
Figura 10 - Explicação relativa à aplicação da técnica de “ <i>Brush Biopsy</i> ” (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).....	80
Figura 11 - Aplicação do “ <i>Brush Biopsy</i> ” na mucosa jugal esquerda (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).....	80

Figura 12 - Material para aplicação da solução de Azul de Toluidina (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso)	81
Figura 13 - Material para aplicação do sistema de quimiluminescência <i>ViziLite Plus®</i> (Denmat, 2015).....	81
Figura 14 - Aplicação do sistema de autofluorescência <i>VELscope®</i> (VELscope, 2015)	81
Figura 15 - Aplicação do sistema de autofluorescência <i>Identifi 3000®</i> , no rebordo alveolar inferior esquerdo, para detecção de lesão suspeita (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).....	82
Figura 16 – Explicação sobre a aplicação da biopsia aspirativa (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).....	82
Figura 17 - Procedimento para realização de biopsia excisional. A – aplicação de anestesia tópica no bordo lateral direito da língua; B e C – anestesia local com vasoconstritor; D – biopsia excisional com recurso a bisturi; E e F – incisão elíptica; G – Remoção do fragmento da lesão suspeita; H – amostra contida num recipiente com formol a 10% (fixador) para posterior análise histológica (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso)...	83
Figura 18 – Material para a aplicação do sistema Salimark™ CEC (PeriRx, 2015).....	84

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I – Classificação por estádios e caracterização da neoplasia, segundo a 7ª edição (Edge, et al, 2010; Sobin, et al., 2009).....	11
Tabela II – Estádio clínico da classificação TNM, segundo AJCC Cancer Stating Manual (Edge, et al, 2010).....	12
Tabela III – Princípios fundamentais das biopsias (Santos, et al., 2011).....	50

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Estimativa das taxas de incidência e mortalidade padronizada de vários tipos de cancro por cada 100.000 habitantes em diferentes regiões do mundo, para o sexo masculino e feminino, no ano de 2012 (Globocan 2012, IARC, 2015).....	6
Gráfico 2 - Estimativa das taxas de incidência e mortalidade padronizadas de vários tipos de cancro por cada 100.000 habitantes a nível mundial, no sexo masculino no ano de 2012 (Globocan 2012, IARC, 2015)	6
Gráfico 3 – Estimativa das taxas de incidência e mortalidade padronizadas de vários tipos de cancro por cada 100.000 habitantes a nível mundial, no ano de 2012 (Globocan 2012, IARC, 2015)	6
Gráfico 4 – Estimativa das taxas de incidência e mortalidade padronizadas de vários tipos de cancro por cada 100.000 habitantes a nível europeu, no sexo masculino no ano de 2012 (Globocan 2012, IARC, 2015)	7
Gráfico 5 – Estimativa das taxas de incidência e mortalidade padronizadas de vários tipos de cancro por cada 100.000 habitantes a nível europeu, no sexo feminino no ano de 2012 (Globocan 2012, IARC, 2015)	7

LISTA DE ABREVIATURAS

% - Percentagem

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ADH – Álcool Desidrogenase

ADH3 - Álcool Desidrogenase de Metabolização Rápida 3

ADLH – Aldeído Desidrogenase

AJCC - American Joint Committee on Cancer

ARN – Ácido Ribonucleico

ARNm - Ácido Ribonucleico mensageiro

ATM – Articulação TemporoMandibular

cc – Centímetro cúbico

CEC – Carcinoma Espino-Celular

CEE – Carcinoma de Células Escamosas

COL - Colagénio

Ctreg – Células T reguladoras

EBV – Vírus de Epstein-Barr

EUA – Estados Unidos da América

FAD - Dinucleotídeo-flavina adenina

FDA - Federação Dentária Associação

FN1 - Fibronectina 1

HL - Linfoma de Hodking

NHL - Linfoma não Hodking

HPV – Vírus do Papiloma Humano

IARC - International Agency for Research on Cancer

ICD-OMS – Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde

IL – Interleucinas

L – Litros

LED – Emissor de Luz diodo

LPO – Líquen Plano Oral

MMP1 - Metaloproteinases de matriz 1

mRNA – ARN (ácido ribonucleico) mensageiro

NADH - Dinucleótido-nicotinamida adenina

NCI - Nacional Cancer Institute

NK – Células Natural Killer

OMS/WHO – Organização Mundial de Saúde

OSMF – Fibrose Submucosa Oral

SK – Sarcoma de Kaposi

TGF- β – Factor de transformação de crescimento β

TNM – Tumor-Node-Metástase

UICC - União Internacional Contra o Cancro

UV – Radiação Ultravioleta

VEGF - Factores de crescimento endotelial vascular

VHH - Vírus Herpes Humano tipo 8

VII – Vírus da Imunodeficiência Humana

INTRODUÇÃO

O cancro é das patologias com maior taxa de incidência e mortalidade, e por isso tem vindo a tornar-se um assunto de saúde pública, ao qual o diagnóstico e a prevenção são os pontos de partida para poder reverter este fenómeno (Brener, et al., 2007).

O cancro oral é um grupo que se enquadra nos tumores da cabeça e pescoço, abrangendo desde os lábios, mucosa oral, língua até ao palato mole/duro e orofaringe (Foulkes, 2013). Efectivamente, o carcinoma da cavidade oral é o 6º cancro mais comum no mundo, sendo o mais prevalente o Carcinoma Espino-Celular (CEC) (Alves, et al., 2011; Petersen, 2008), e a sua localização preferencial a língua (Albuquerque, et al., 2012).

Na verdade, esta neoplasia está mais patente no sexo masculino, a partir dos 45 anos de idade. Contudo, o número de casos entre os mais jovens tem vindo a aumentar, uma vez que, existe uma maior exposição aos factores de risco. Destes factores associados ao seu aparecimento, destacam-se o consumo de tabaco e o consumo excessivo de álcool (Cohan, et al., 2009; Majchrzak, et al., 2014).

De facto, a maioria dos pacientes com CEC são diagnosticados nos estádios III ou IV, e cujas taxas de sobrevivência aos 5 anos são menores de 50%. Daí que o diagnóstico precoce, durante os estádios I ou II, seja fundamental para poder se detectar atempadamente e, deste modo, agir em função da situação (Rajapakshe, et al., 2015).

Assim, a exploração clínica (exame intra e extra-oral) é fundamental para se visualizar lesões suspeitas, especialmente em fases mais iniciais, nomeadamente, lesões orais pré-cancerosas / potencialmente malignas. Por outro lado, torna-se imprescindível conhecer os actuais dispositivos de diagnóstico não invasivo, como a citologia exfoliativa, técnicas de coloração, autofluorescência, quimiluminescência e a utilização de biomarcadores salivares. Em função da sua eficácia, futuramente os profissionais de saúde deverão, assim, detectar mais precocemente possível este tipo de patologias. É de realçar que, mesmo utilizando estas técnicas, será sempre necessário a realização de uma biopsia para confirmação do resultado, e deste modo, actuar convenientemente.

A elaboração deste trabalho, no âmbito da disciplina de Projeto de Pós Graduação/ Dissertação, como forma de conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, teve como finalidade a abordagem para o reconhecimento do cancro oral, a sua etiologia, a importância do diagnóstico precoce de lesões orais, o diagnóstico diferencial das mesmas, e ainda, o interesse da utilização dos vários métodos de diagnóstico para a identificação de lesões potencialmente malignas e lesões malignas.

Assim, a escolha do tema serviu para realçar a importância da problemática do cancro oral ter vindo a aumentar ao longo dos anos em todo o mundo. De facto, este assunto é de extrema relevância para nós, como futuros profissionais de saúde, uma vez que a medicina dentária pode desempenhar um papel importante na oncologia, através da realização do diagnóstico precoce, como também, na detecção de eventuais lesões assintomáticas durante as consultas de rotina.

DESENVOLVIMENTO

I. Materiais e Métodos

Para este trabalho foi elaborada uma revisão bibliográfica durante os meses de Setembro de 2014 a Junho de 2015, realizando a recolha de artigos científicos, publicados entre o ano 2001 a 2015 em idiomas como, Português, Inglês e Espanhol, dois quais foram retirados de motores de pesquisa bibliográfica na área da saúde geral, nomeadamente no âmbito da saúde oral, como na Biblioteca do Conhecimento Online (B-on), Pubmed, Scielo e, ainda, o Repositório Científico de Acesso Aberto em Portugal (RCAAP), com as seguintes palavras-chave: “Cancer”, “Oral cancer”, “Mouth Neoplasms/cancer”, “Diagnosis”, “Prevention”, “Epidemiology”, “Early diagnosis”, “Risk Factors”, “Benign tumors”, “Oral precancerous lesions”, “Malignant lesions” e “Oral squamous cell carcinoma”, “Survival rate”, “Stage TNM”, “Exfoliative Cytology”, “Oral Fluorescence” e “biomarkers and saliva”.

Por outro lado, foram utilizadas informações adquiridas de obras literárias e teses de mestrado, como também, as próprias páginas de internet da Nacional Cancer Institute (NCI), World Health Organization (WHO/OMS), Instituto Nacional de Câncer (INCA), International Agency for Research on Cancer (IARC), PeriRx®, VELscope® e Denmat.

Durante este período de pesquisa aos quais foi obtida 112 referências bibliográficas, a mesma foi realizada na Biblioteca da Universidade Fernando Pessoa, como também, na Biblioteca da Facultat d’Odontologia d’Universitat de Barcelona.

II. Definição e Conceito de Cancro

A divisão e multiplicação de células são fundamentais para o desenvolvimento de tecidos humanos e, estes por sua vez formam os órgãos do nosso organismo. Durante um procedimento normal de crescimento e divisão celular, algumas delas envelhecem, morrem e são substituídas por células novas. Porém, este processo nem sempre ocorre da mesma forma uma vez que, podem originar-se novas células, sem que o organismo necessite, e para além disso, as células envelhecidas permanecem e não são substituídas por novas células. Desta forma, este sucessivo aumento de células envelhecidas e novas leva à formação de um tumor.

Contudo, um tumor nem sempre corresponde a um cancro, visto que um tumor pode ser classificado como benigno ou maligno. A diferença está na capacidade das células se disseminarem para tecidos adjacentes ou para outros locais do organismo (metastização à distância) (Nacional Cancer Institute - NCI, 2015).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) o cancro designa a formação descontrolada de células anormais, que tendem a crescer para além dos seus limites usuais, e que têm capacidade de invadir os tecidos adjacentes, como também proliferar para outro local do organismo. Efectivamente, as metástases são a principal causa de morte por cancro. Assim, o termo de cancro pode também ser designado de tumor maligno ou neoplasia (OMS, 2015).

III. Definição e Conceito de Cancro Oral

O cancro da cabeça e pescoço apresenta uma componente significativa a nível mundial no que diz respeito ao cancro, pois esta designa-se por ser todos os tipos de neoplasias localizadas nas vias aerodigestivas superiores, ou seja, que derivam do epitélio da cavidade oral, faringe e laringe, cuja incidência de ocorrência é respectivamente 40%,15% e 25% (Leme, et al., 2010).

O cancro da cavidade oral afecta qualquer localização intraoral, lábios e garganta (incluindo faringe e amígdalas) (Bhatia, et al., 2013). De acordo com 10ª edição da

Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde (ICD-OMS), esta classifica o cancro oral de acordo com a sua localização: lábio (C00), língua (C01-C02), gengiva (C03), pavimento da boca (C04), palato (C05), mucosa oral (C06), glândulas salivares, (C07-C08) amígdalas (C09) e orofaringe (C10) (Tanaka, et al., 2011; Farah, et al., 2014).

IV. Epidemiologia do Cancro e Cancro Oral

O cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo, e a OMS estimou em 2012, que esta patologia foi responsável por 8,2 milhões de mortes (OMS, 2015). E projecta-se que até 2020 haverá em cada ano 15 milhões de novos casos de cancro e 10 milhões de mortes pelo mesmo motivo (Petersen, 2008).

Na verdade, a taxa de incidência de cancro a nível mundial é quase 25% maior nos homens do que nas mulheres, com taxas de 205 e 165 por 100.000, respectivamente. As taxas de incidência no sexo masculino variam quase cinco vezes entre as diferentes regiões do mundo, com taxas que variam de 79 na África Ocidental para 365 na Austrália / Nova Zelândia (por cada 100.000 habitantes). Por outro lado, há menos variação nas taxas de incidência no sexo feminino (quase três vezes) com taxas que variam de 103 no Centro-Sul da Ásia para 295 por na América do Norte (por cada 100.000 habitantes) (Gráfico 1).

Em relação às taxas de mortalidade, há menor variabilidade regional do que para a incidência, uma vez que as taxas de mortalidade nos homens e mulheres são, respectivamente, 15% e 8%, mais elevadas nos países desenvolvidos do que nos países menos desenvolvidos (Gráfico 2 e 3). Nos homens, as taxas é mais elevada na Europa Oriental (173 por 100.000) e menor na Europa Central e na África Ocidental. Em contraste, as taxas mais elevadas nas mulheres são na Melanésia (119 por 100.000) e da África Oriental (111 por 100.000), e as mais baixas na América Central (72 por 100.000) e Centro-Sul da Ásia (65 por 100.000) (Globocan 2012, International Agency for Research on Cancer - IARC, 2015).

Uma Perspectiva Actual Sobre Diagnóstico Precoce de Cancro Oral

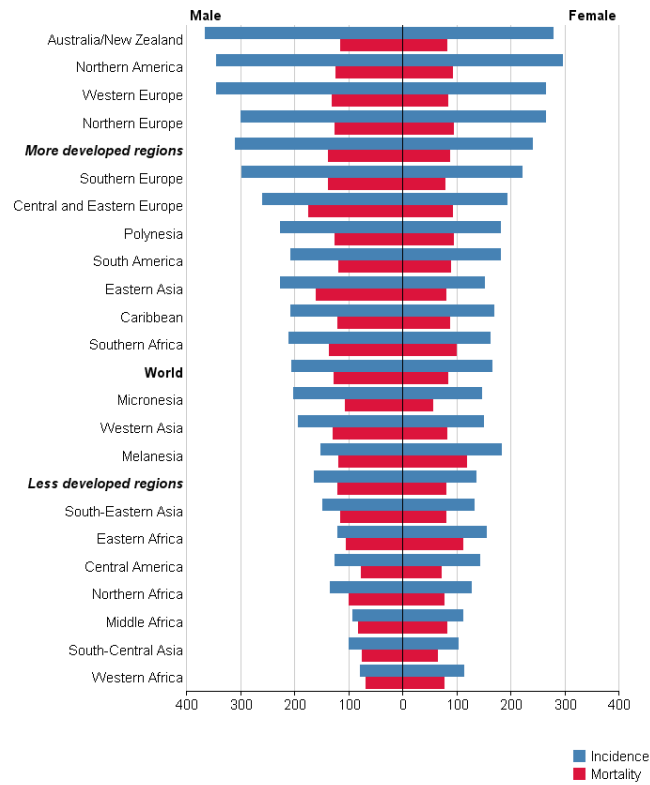


Gráfico 1: Estimativa das taxas de incidência e mortalidade padronizadas de cancro por cada 100.000 habitantes em diferentes regiões do mundo, para o sexo masculino e feminino, no ano de 2012 (Globocan 2012, IARC, 2015).

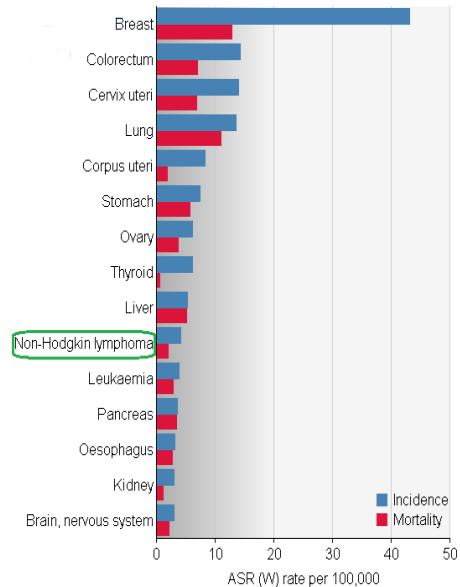
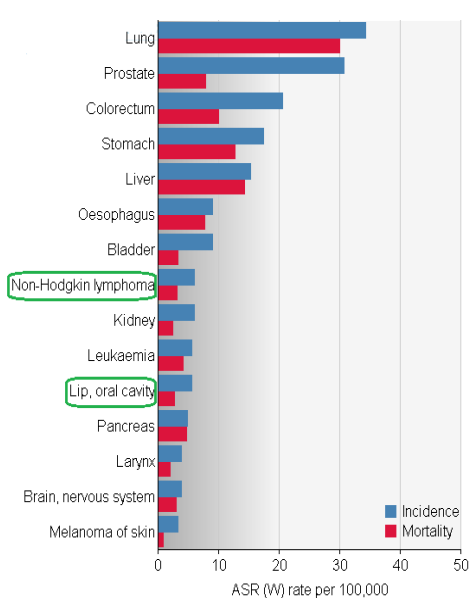


Gráfico 2 e 3: Estimativa das taxas de incidência e mortalidade padronizadas de vários tipos de cancro por cada 100.000 habitantes a nível mundial, no sexo masculino e feminino, respectivamente, no ano de 2012 (Globocan 2012, IARC, 2015).

Segundo Ferlay, et al. (2013), estimou-se que o número de casos novos de cancro (excluindo os casos de cancro de pele, não-melanomas) na Europa em 2012 foi de 3,4 milhões, nomeadamente, 53% nos homens (1,8 milhões) e 47% nas mulheres (1,6 milhões).

A nível europeu, para o sexo feminino, o cancro mais frequentemente diagnosticado é o da mama (28,8%), seguindo o do colo-rectal (12,7%), pulmão (7,4%) e o do útero (6,1%). Referente ao sexo masculino, o mais comum é o da próstata (22,8%), seguindo o do pulmão (15,9%), colo-rectal (13,2%) e bexiga (6,5%). Em relação ao número total de mortes por cancro na Europa no ano 2012, foi estimado cerca de 1,75 milhões (dos quais 56% ocorre em homens e 44% nas mulheres) (Gráfico 4 e 5) (IARC, 2015; Ferlay et al., 2013).

O cancro do pulmão continua a ser a causa mais frequente de morte no homem (26,1%), e no sexo feminino é o cancro da mama (16,8%). Na União Europeia estimou-se que o número de casos novos fosse de aproximadamente 1,4 milhões nos homens e, 1,2 milhões nas mulheres no ano 2012 (Ferlay et al., 2013)

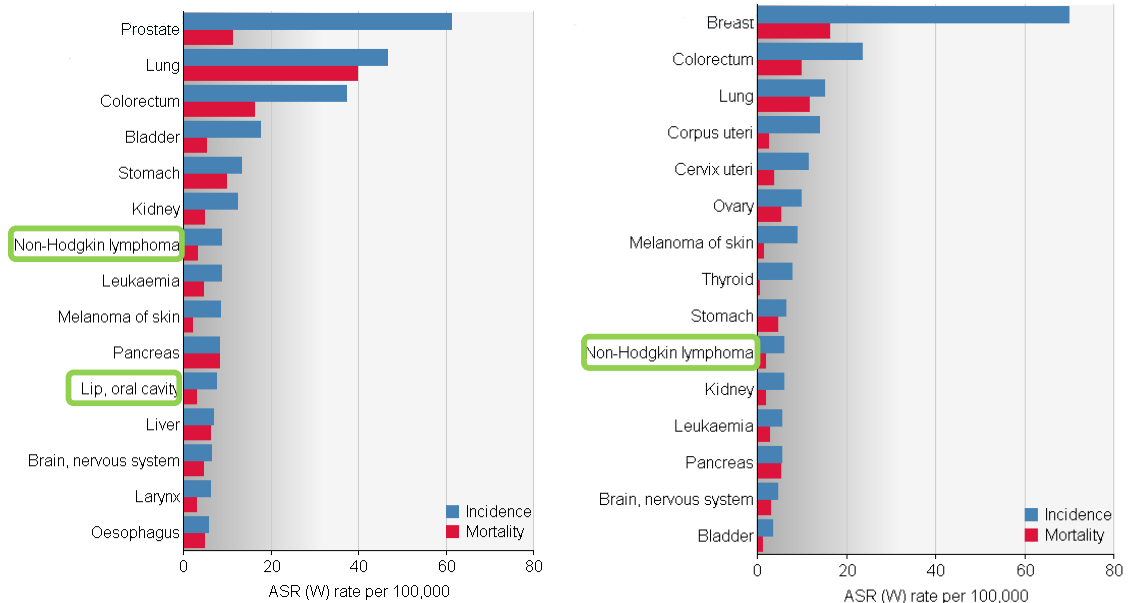


Gráfico 4 e 5: Estimativa das taxas de incidência e mortalidade padronizadas de vários tipos de cancro por cada 100.000 habitantes a nível europeu, no sexo masculino e feminino, respectivamente, no ano de 2012 (Globocan 2012, IARC, 2015).

O cancro oral é o sexto tumor maligno mais comum em todo o mundo, com crescentes taxas de incidência (Bhatia, et al., 2013), e que representa 3% de todos os tipos de cancro (Tanaka, et al., 2011). De acordo com Ferlay et al. (2013), foram estimados 11,0 novos casos de cancro oral (por cada 100.000 habitantes) e 4,7 mortes (por cada 100.000 habitantes) pelo mesmo cancro na Europa em 2012.

Anualmente, estima-se que haja cerca de 275.000 casos de cancro oral e cerca de 130.300 casos de cancro faríngeo. Todavia, do somatório de todos os casos existentes, dois terços ocorrem nos países em desenvolvimento (Warnakulasuriya, 2009).

Efectivamente, existe uma variação em relação à incidência desta patologia em todo o mundo, uma vez que áreas do Sul e Sudeste Asiático, Europa Ocidental, Europa Oriental, América do Sul e certas regiões do Pacífico apresentam uma elevada incidência em comparação com as regiões vizinhas. O motivo para tal acontecimento deve-se a uma possível combinação dos principais factores de risco do cancro, nomeadamente, o consumo de tabaco e álcool, bem como a exposição ao Vírus do Papiloma Humano (HPV) (Warnakulasuriya, 2009; Takana, et al., 2011).

Na verdade, esta patologia é um sério e crescente problema na saúde, devido ao constante aumento nas populações mundiais. É de salientar, que esta patologia é mais comum em indivíduos do sexo masculino, e acima dos 50 anos, do que no sexo feminino (Dedivitis, et al., 2011).

Todavia, na população inferior a 40 anos houve um aumento da incidência (cerca de 6%) (Warnakulasuriya, 2009) do cancro oral, daí que se seja importante haver uma preocupação em reverter estes resultados (Schantz, et al., 2002). Efectivamente, tem-se vindo a constatar um aumento de 60% no número de indivíduos com menos de 40 anos nas últimas 3 décadas (Dedivitis, et al., 2011).

Para além disso, têm-se vindo a evidenciar um aumento da ocorrência entre mulheres, como também em pacientes jovens, devido ao facto do consumo de álcool, tabaco (Leme, et al., 2010) e uma deficiente alimentação (Bhatia, et al., 2013) estarem cada vez mais patentes na vida social de ambos.

Por outro lado, as taxas de incidência e sobrevivência de cancro estão amplamente ligadas a factores socioeconómicos. Na verdade, os grupos com baixos recursos económicos estão, geralmente, expostos a um maior número de factores de risco. Desta forma, estes grupos de risco têm um menor acesso a serviços de saúde e educação, que lhes permitam tomar decisões a respeito da protecção da própria saúde (Petersen, 2008).

O aparecimento de novos casos indica cada vez mais um aumento da incidência nos países desenvolvidos (Alves, et al., 2011). A sua etiologia é carácter multifactorial, incluindo factores endógenos, como a susceptibilidade genética e meio ambiente, e factores exógenos, como os estilos de vida relacionados com consumo de tabaco e álcool (Losi-Guembarovsky, et al., 2009).

Desta forma, quando estes dois factores de risco exógenos estão associados, potenciam um efeito sinérgico, aumentando em 15 vezes o risco de desenvolver cancro numa determinada zona anatómica (Leme, et al., 2010).

O tipo histológico mais comum é o Carcinoma Espino-celular (CEC) também designado de Carcinoma Epidermóide ou Carcinoma de Células Escamosas (CCE), (Majchrzak, et al., 2014; Brener, et al., 2007) cuja representação é mais de 90% a 95% de todas as neoplasias. Este caracteriza-se por uma grande agressividade associada a elevadas taxas de invasão local e alta capacidade metastática (Alves, et al., 2011), que muitas das vezes são precedidas por lesões potencialmente malignas, como a leucoplasia e eritroplasia (Tanaka, et al., 2011).

As restantes percentagens (5% a 10%) são compostas por todos os cancros decorrentes das glândulas salivares, como por exemplo, o carcinoma mucoepidermóide e o carcinoma adenoide quístico (ou adenocarcinoma), mas também, os sarcomas, linfomas e melanomas (Zini, A., et al., 2010; Monteiro, L.S., et al., 2012).

A localização intraoral mais comum de um carcinoma é na língua (40% a 45%) (Warnakulasuriya, 2009), mais concretamente no bordo póstero-lateral e ventral da mesma. O pavimento da cavidade oral é a segunda localização mais frequente, sendo que o tecido gengival, mucosa oral, mucosa labial e palato duro são zonas de menor ocorrência (Takana, et., 2010).

De acordo com um estudo realizado por Monteiro, et al., (2013), foi possível constatar que a incidência de cancro oral em Portugal no ano de 2007 foi 3 a 4 vezes mais elevada nos homens que nas mulheres. O cancro oral continua a ser o mais prevalente em indivíduos acima dos 45 anos, nomeadamente na faixa etária dos 75 anos de idade para ambos os géneros, como também para o sexo feminino individualmente. Todavia, para o sexo masculino é mais evidente a faixa etária dos 60 aos 64 anos. Quanto a sua localização, este apresentava uma maior taxa de incidência na língua, seguindo-se o lábio com a segunda maior taxa.

Efectivamente, comparando os resultados dos estudos de Monteiro, et al. (2013) e Ferlay, et al. (2013), só num período de 5 anos (de 2007 a 2012) o cancro oral obteve uma taxa de incidência significativa. Esta premissa resulta do facto de ter havido um aumento de 16,87 casos para 27,5 casos (por cada 100.000 habitantes) no sexo masculino. Por outro lado, foi assinalada uma subida de 3,22 casos para 4,6 casos (por cada 100.000 habitantes) no sexo feminino.

IV.1. Taxa de Sobrevivência em função da Classificação TNM

Para avaliação do tamanho do tumor, extensão da disseminação metastática e envolvimento dos gânglios linfáticos, foi adoptado um sistema Tumor-Gânglio-Linfático-Metástase (TNM), pela União Internacional Contra o Cancro (UICC) e um Comité de Nomenclatura e Estatística de Tumores (American Joint Committee on Cancer - AJCC) em 1953. (Geum, et al., 2013; Webber, et al., 2014; Patel, et al., 2008).

Contudo, de acordo com a última edição da UICC (7ª edição), o carcinoma da cavidade oral pode ter 40 combinações possíveis, devido à classificação da extensão do tumor do local primário (T), comprometimento de gânglios linfáticos e a sua extensão (N) e a presença ou ausência de metástases à distância (M), apresentada na Tabela I. Desta forma, este tipo de classificação permite que a mesma possa ser reduzida de uma forma mais simplificada aos estádios I, II, III, IV, no qual se tem estabilizado desde 2003 (Kreppel, et al., 2015; Geum, et al., 2013), como se pode verificar na Tabela II.

Assim sendo, esta classificação tem sido utilizada para descrever anatomicamente os tumores malignos da cavidade oral. O seu objectivo é estabelecer um estadiamento clínico de tumores malignos para se poder determinar um plano de tratamento, um prognóstico, como também uma avaliação contínua de medidas de controlo. (Patel, et al., 2008).

T. TUMOR PRIMÁRIO
- Tx. Não é possível estabelecer a existência de um tumor primário
- T0. Não há evidência de tumor primário
- Tis. Carcinoma <i>in situ</i>
- T1. Tumor com 2cm ou menos no seu maior diâmetro
- T2. Tumor entre 2 e 4 cm no seu maior diâmetro
- T3. Tumor maior de 4cm no seu maior diâmetro
- T4.
<ul style="list-style-type: none"> • T4a. (Lábio) Tumor maior que 4 cm e que invade estruturas adjacentes: cortical óssea, nervo alveolar inferior, soalho da boca ou pela da face (queixo ou nariz) • T4a. (Cavidade oral) Tumor maior que 4 cm e que invade estruturas adjacentes: cortical óssea, músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglossos, hioglossos, patoglossos e estiloglossos), seios maxilares ou pele da face • T4b. (Lábio e cavidade oral) Tumor que invade o espaço mastigador, lâminas pterigóides ou base do crânio ou envolve a artéria carótida interna
N. GÂNGLIOS LINFÁTICOS REGIONAIS
- Nx. Não é possível estabelecer a existência de gânglios linfáticos afectados
- N0. Sem metástases linfáticas regionais
- N1. Metástases em um único gânglio ipsilateral de 3cm ou menor no seu maior diâmetro
- N2.
<ul style="list-style-type: none"> • N2a. Metástases em um único gânglio ipsilateral de entre 3 e 6 cm no seu maior diâmetro • N2b. Metástases em múltiplos gânglios ipsilaterais, nenhum deles com mais de 6 cm no seu maior diâmetro • N2c. Metástases ganglionares bilaterais ou contralaterais, nenhum deles maiores que 6 cm no seu maior diâmetro
- N3. Metástases ganglionar maior que 6 cm no seu maior diâmetro
M. METÁSTASIS À DISTÂNCIA
- Mx. Não é possível estabelecer a distância de metástases à distância
- M0. Sem metástases à distância
- M1. Metástases à distância

Tabela I: Classificação por estádios e caracterização da neoplasia, segundo a 7ª edição. (Edge, et al, 2010; Sobin, et al., 2009).

Desta forma, os tumores devem ser classificados antes de qualquer tratamento para se poder estabelecer um estágio clínico (cTNM ou TNM) (tabela II) e, caso o individuo seja submetido a uma ressecção (tratamento cirúrgico), estabelece-se um estágio patológico (pTNM) (Kreppel, et al., 2010).

O cTNM reside na observação clínica, nomeadamente na história clínica e exploração física, métodos de imagem radiográfica, como a Tomografia Computorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM), e ainda outros métodos de diagnóstico que possibilitam a avaliação da extensão local, regional e distância da lesão tumoral (Kreppel, et al., 2010; Geum, et al., 2013).

ESTÁDIO 0	<i>Tis</i>	N0	M0
ESTÁDIO I	T1	N0	M0
ESTÁDIO II	T2	N0	M0
ESTÁDIO III	T1,T2,	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
ESTÁDIO IVa	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
ESTÁDIO IVb	T1,T2,T3,T4a	N3	M0
	T4b	N0,N1,N2,N3	M0
ESTÁDIO IVc	T1, T2, T3, T4a, T4b	N0,N1,N2,N3	M1

Tabela II: Estádio clínico da classificação TNM, segundo AJCC Cancer Staging Manual. (Edge, et al, 2010)

De acordo com um estudo efectuado por Kreppel, et al., (2010) em que foi utilizada uma população alvo de 300 pacientes, dos quais 69,3% eram do sexo masculino e 30,7% do sexo feminino, com uma média de idade de 59 anos, foi avaliada a localização primária do tumor, e verificou-se que a área mais afectada foi o pavimento da cavidade oral com 40,0% dos casos e a língua com 21,0% dos casos.

Neste estudo foi utilizada a classificação clínica (cTNM), proposta pela UICC, para se identificar em que estádios se encontravam os tumores, obtendo-se, desta forma, 8,3% de casos no estágio I, 22,0% no estágio II, 12,3% no estágio III e, por último 57,4% no estágio IV, dos quais 49,7% se enquadram no estágio IVa e 7,7% no estágio IVb.

Desta forma, foi avaliada a taxa de sobrevivência aos 5 anos, e determinou-se que os casos que se encontravam no estágio I apresentavam maior taxa de sobrevivência (82,9%), seguindo-se o estágio II com 70,1%, o estágio III com 57,4%, e por fim com menores taxas de sobrevivência, o estágio IVa com 45,9% e o estágio IVb com 34,3%.

Na verdade, de acordo com Farah, et al., (2014), muitos dos estudos demonstram que a maioria dos casos que se apresentam no estágio III e IV são conhecidos por terem uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de aproximadamente 9% a 41%, ao contrário dos casos que se encontram no estágio I e II que cujas taxas variam entre 66% a 85%.

Segundo, Fedele, (2009), a taxa de sobrevivência aos 5 anos de cancro oral pode variar entre 81% para pacientes que apresentem a patologia localizada, 42% para aqueles que apresentem já um estado regional e 17% que já apresentam metástases.

De facto, há uma clara necessidade em identificar o mais precocemente possível estas lesões malignas para evitar que as taxas de mortalidade continuem a aumentar.

Assim, um profissional de saúde tem a capacidade e a responsabilidade de avaliar regularmente e monitorizar os tecidos moles orais, através de um bom diagnóstico, para evitar que eventuais alterações de malignidade oral possam ocorrer, ou até mesmo, impedir o aparecimento de lesões potencialmente malignas (Farah, et al., 2014).

V. Factores de Risco do Cancro Oral

A denominação de “risco” é constantemente aplicada com o objectivo de expressar a probabilidade de um acontecimento ocorrer na sequência de um determinado factor de exposição (Burt, 2005).

Efectivamente, o estilo de vida de um individuo influencia o sucesso do tratamento, uma vez que está demonstrado que aqueles que mantêm a sua exposição aos factores de risco, evidenciam pior prognóstico.

A etiologia do carcinoma oral abrange factores intrínsecos, dos quais incluem as condições sistémicas, como por exemplo, a desnutrição, anemia por défice de ferro e

deficiência imunológica e, factores extrínsecos, como o tabaco, consumo de álcool e exposição ao vírus HPV (especialmente os tipos 16 e 18) (Losi-Guembarovsky, et al., 2009). Em alguns casos, o uso de *betel*, ou outros produtos químicos, a exposição à radiação solar e radiação ionizante, são também factores de risco relevantes (Scully, et al., 2010).

Desta forma, os factores de estilo de vida têm uma grande influência na predisposição do cancro oral, como também, em alguns casos, os factores ambientais e genéticos (Scully, et al., 2010).

V.1. Tabaco

Na verdade, o tabaco é um dos maiores factores de risco para o cancro do trato aerodigestivo superior. O consumo combinado de tabaco e álcool contribui para um aumento severo da incidência de lesões malignas, especialmente do cancro da cabeça e pescoço. Aproximadamente 80% dos indivíduos dependentes de álcool têm também hábitos tabágicos (Zygianni, et al., 2011).

Para além disso, o consumo de tabaco aumenta em 10 vezes o risco de desenvolver cancro, em comparação com os indivíduos que não têm qualquer história de tabagismo (Vargas-Ferreira, et al., 2012) e o risco de desenvolvimento de cancro oral está relacionado directamente com a frequência ou número de cigarros, charutos ou cachimbos fumados por dia, e com o tempo de consumo (Radoi, et al., 2013).

Nos países desenvolvidos, particularmente no sexo masculino, estima-se que o tabagismo é responsável por 40% a 45% de mortes por cancro, 90 a 95% por cancro do pulmão, 75% por doença obstrutiva crónica, 35% por doenças cardiovasculares e mais de 85% de mortes por cancro oral, sobretudo em pessoas com idade entre 35 a 69 anos (Johnson, 2001).

Muitos países têm o costume de utilizar o tabaco, colocando-o em contacto directo com as mucosas. Nos Estados Unidos da América (EUA) e na Escandinávia é frequente a utilização de *rapé oral* (tabaco oral) e, no Sudão, a utilização de *toombak* (tabaco

comprimido em blocos e de seguida mastigado). Na maior parte do Sul e Sudeste da Ásia, o tabaco é frequentemente mastigado através de uma mistura de folhas de betel, designadamente *betel quids*. Contudo, as evidências sugerem que todas as formas de uso de tabaco aumentam o risco de desenvolver cancro oral (Lin, et al., 2011).

Efectivamente, o tabaco é composto por cerca de 300 compostos cancerígenos, que posteriormente são convertidos em metabolitos reactivos capazes de interagir com o ácido desoxirribonucleico (ADN), através da acção de enzimas oxidativas. Destes 300 compostos, 60 têm uma acção carcinogénica, especialmente os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e nitrosaminas específicas do tabaco encontradas no alcatrão (Vargas-Ferreira, et al., 2012). Estas, por sua vez são absorvidas por células da cavidade oral, a partir da saliva afectada, onde conseqüentemente, quebram a replicação do ADN, levando, posteriormente, à formação de células malignas (Foulkes, 2013).

Ainda assim, é possível encontrar também outras substâncias carcinogénicas, como o níquel e cádmio, elementos radioactivos, como o carbono-14 e polónio-210, e ainda resíduos agrotóxicos utilizados na cultura do tabaco.

Por outro lado, a exposição contínua ao calor resultante da combustão do tabaco agrava ainda mais a agressão à mucosa oral. (Vargas-Ferreira, et al., 2012). Fumar cachimbo tem-se associado bastante ao cancro do lábio, pelo facto da natureza do caule e a sua permeabilidade, e possivelmente, a temperatura, serem co-factores (Johnson, 2001).

Na verdade, a estomatite nicotínica é uma das lesões orais resultantes do fumo do cachimbo, e é caracterizada por um espessamento e uma hiperqueratinização da mucosa palatina (predominantemente o palato duro), sem displasia epitelial significativa, mas que muitas das vezes, pode formar uma superfície fissurada (Tanaka, et al., 2011; Johnson, 2001). Esta superfície, por sua vez desenvolve inúmeras elevações com centros de cor avermelhada, que representam os ductos das glândulas salivares menores inflamadas. Contudo, a estomatite nicotínica apresenta baixo potencial de malignização, à excepção dos fumadores reversos (Johnson, 2001).

Para além disso, existem outras lesões orais associadas ao consumo de tabaco de mascar, que se caracterizam por ocorrer no vestíbulo bucal ou labial como também pode estender-se sobre a gengiva adjacente e mucosa bucal.

Podem ainda aparecer lesões mais avançadas que exibem uma mucosa branca-acinzentada com grande espessamento, acompanhadas de fissuras bem desenvolvidas. Desta forma, o grau de alteração clínica vai depender da quantidade de tabaco, duração do uso e a susceptibilidade do hospedeiro (Tanaka, et al., 2011).

Assim, a evidência epidemiológica tem vindo a confirmar que a exposição ao uso do cigarro aumenta a incidência de carcinogénese oral, particularmente em áreas específicas da cavidade oral, como o pavimento da boca e o bordo lateral da língua (Bektas-Kayhan, et al., 2014).

V.2. Álcool

Um dos principais factores de risco alimentar do cancro é o álcool. A nível mundial, cerca de 2 biliões de pessoas são consumidores de álcool habitual, e segundo a OMS, a Europa do Leste é onde se regista os maiores consumos (12,2L de álcool puro/ano per capita).

De acordo com estudos realizados, conclui-se que existe fortes evidências para se associar o consumo de álcool com o cancro oral, faringe, laringe, esófago, colorectal e mama. Efectivamente, o álcool contribui cerca de 3,6% para a incidência de cancro, e por outro lado, 3,5% a 5% para a mortalidade (Roswall, 2015).

Indivíduos que, tradicionalmente, consomem mais de 20 cigarros e mais de 100g de álcool por dia são potenciadores de risco aumentado de displasia epitelial oral. Além disso, ambos os factores conjugados aumentam o efeito cancerígeno (Majchrzak, et al., 2014).

Efectivamente, o etanol é absorvido pelo intestino delgado e depois metabolizado pelas células do fígado, onde ocorre a sua conversão em acetaldeído por acção de enzimas como álcool desidrogenases (ADH) (Zygiogianni, et al., 2011). Seguidamente, o acetaldeído é degradado a acetato pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH). Contudo, variações

genéticas na actividade destas enzimas, podem influenciar o resultado da exposição ao álcool e a sua carcinogénese (Scully, et al., 2010).

Na verdade, o acetaldeído é responsável pela acção carcinogénica do etanol na cavidade oral, uma vez que apresenta múltiplos efeitos mutagénicos no ADN (Ahmed, 2013).

Por outro lado, o álcool é rico em calorias, o que permite suprimir o apetite, e muitas vezes, os grandes consumidores de álcool, trocam os alimentos saudáveis por este tipo de bebida, o que contribui para uma dieta inadequada, factor também de risco para o cancro (Johnson, 2001).

V.3. Vírus HPV

A presença de infecções no desenvolvimento de cancro oral parece não estar totalmente compreendida, contudo, os vírus e fungos parecem ser um potenciador cancerígeno (Foulkes, 2013). Está estimado, que aproximadamente, 15% de todos os cancros podem apresentar uma ligação etiológica com vírus (Johnson, 2001).

O meio oral contém uma enorme variedade de microrganismos, permitindo que o epitélio escamoso oral fique exposto a esses mesmos organismos, tanto a nível celular, como molecular. Desta forma, é importante considerar-se que a infecção vírica pode estar relacionada com o desenvolvimento de cancro oral (Tanaka, et al., 2011).

Na verdade, o CEC e o carcinoma da nasofaringe apresentam associação com infecções, como o vírus HPV e/ou vírus EBV (Epstein-Barr) (Nelke, et al., 2013). Efectivamente, o HPV pertence a uma grande família de vírus de ADN, apresentando um largo espectro de doença que tende afectar áreas cutâneas e mucosas, variando entre verrugas benignas a carcinoma invasivo. Porém, as infecções por HPV tendem a afectar também determinadas regiões do corpo, nomeadamente, o trato anogenital, uretra, pele, laringe, mucosa brônquica, cavidade nasal, seios paranasais e cavidade oral. (Ahmed, 2013).

Relativamente aos tipos de vírus HPV mais conhecidos, os de baixo risco são considerados os tipos 2,3,4,6,7,11,32 e 57, enquanto, que aqueles que potenciam um alto risco de lesões

malignas ocorrem sob os tipos 16 e 18 (Radoi, et al., 2013). Numa meta-análise realizada por Miller, et al. (2001), o tipo 16 foi encontrado em cerca de 16% dos casos de cancro da cavidade oral, 30,9% em cancro da orofaringe e 16,6% em cancros da laringe. Em relação ao tipo 18, este ocorre com mais frequência em lesões orais malignas (8% dos casos) do que em casos de orofaringe (1%) ou laringe (3,9%).

Na generalidade, a prevalência de HPV em casos com CEC foi idêntico na Europa e América do Norte (cerca de 16%), porém, significativamente maior na Ásia (33%).

Por outro lado, o HPV pode também manifestar-se em mucosa normal e em lesões potencialmente malignas. De facto, na meta-análise elaborada por Miller, et al., (2001), foi detectada a probabilidade de apresentar HPV e, constatou-se que a mucosa oral normal apresentava 10,0%, seguida das leucoplasias benignas com 22,2%, neoplasia intra-epitelial com 26,2% e, por último, o CEC 46,5%. Desta forma, a probabilidade de detecção de HPV é 4,7 vezes maior em CEC que na mucosa oral normal.

De acordo com Machado, et al., (2010), os locais mais propensos do cancro oral positivo para HPV foram a base da língua (72,7%), pavimento da boca (17,6%) e outras regiões da língua (3,4%).

A cavidade oral apresenta uma arquitetura e localização que permite que muitas das vezes, lesões e alterações patológicas possam ser diagnosticadas. Efectivamente, o comportamento sexual de risco pode potenciar infecções por HPV.

O vírus HPV apresenta-se também associado ao vírus VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), pois de acordo com estudos realizados, estes demonstram que a prevalência de HPV é superior em indivíduos VIH-positivos. Para além disso, cerca de 65% dos cancros da orofaringe são HPV positivos. (Nelke, 2013).

De acordo com o estudo-controle de Herrero, et al., (2003), foram encontradas presenças de HPV-16 em amostras de indivíduos com cancro oral, o que permite estar mais associado a relações sexuais com mais que um parceiro ou à prática de sexo oral. Contudo,

o risco de cancro oral encontra-se mais associado ao número de parceiros sexuais, do que somente à prática de sexo oral (Nelke, et al., 2013).

Outro estudo efectuado por Heck, et al., (2010), para avaliar os comportamentos sexuais de risco, constatou que o cancro da base da língua encontrava-se mais relacionado com relações homossexuais em homens e ao sexo oral entre mulheres.

Para além disto, o tabagismo e o consumo de álcool podem interagir com a infecção pelo HPV, e aumentar assim o risco de um indivíduo desenvolver cancro oral. Assim, as infecções orais por HPV necessitam de ser estudadas e avaliadas profundamente para que se possa incrementar futuros programas de prevenção de cancro, incluindo a vacinação contra o vírus HPV (Ahmed, 2013).

V.4. Hábitos Alimentares

Os desequilíbrios / deficiências alimentares são responsáveis por cerca de 11% a 15% dos cancros da cavidade oral e faringe (Radoi, et al., 2013), resultando em 5.000 mortes evitáveis por ano (Johnson, 2001).

Na verdade, uma alimentação rica em frutas e vegetais confere um efeito protector contra o cancro oral, especialmente em pessoas que consomem álcool ou, que têm hábitos tabágicos (Cohan, et al., 2009).

Segundo o estudo de Petridou, et al., (2002), os resultados sugerem que uma dieta rica em frutas e legumes reduz o risco de cancro oral, e para além disso, uma alimentação à base de vegetais com raízes ricas em amido, cereais e azeite, podem também ter um efeito benéfico.

É evidente a redução do risco do cancro da língua, cavidade oral e faringe com um consumo mínimo de frutas de 20% e máximo de 80%. Os carotenoides, a vitamina C e as fibras, resultantes da ingestão de vegetais e frutas, apresentam também, um efeito protector no risco de cancro oral (Johnson, 2001).

Em relação a outros grupos alimentares, o elevado consumo de pão está associado inversamente ao cancro da língua e da cavidade oral e, por outro lado, alguns cereais, como o trigo e o milho, aumenta o risco do mesmo (Radoi, et al., 2013).

A ingestão insuficiente de calorias tem como consequência a desnutrição e a perda de peso em pacientes com cancro oral. Desta forma, os pacientes têm uma maior dificuldade em lidar com o impacto negativo da própria doença e do tratamento. Uma das maiores razões da desnutrição são as deficiências funcionais, uma vez que estas dizem respeito aos defeitos nos músculos da mastigação e faciais.

É importante documentar-se a perda de peso ao longo do tempo e ter mais que uma sessão de aconselhamento nutricional teórica, pois o nutricionista deve trabalhar em conjunto com o paciente e os seus familiares, até estar incorporado na rotina diária a aplicação prática do que foi adquirido. Efectivamente, o comprometimento dos músculos faciais, língua e articulação temporomandibular (ATM) leva a uma dificuldade na deglutição, bem como na mastigação. Desta forma, a dieta precisa de ser enriquecida em calorias, mas também ajustadas às necessidades de cada paciente (Gellrich, et al., 2015).

V.5. Imunossupressão

Os tumores malignos, incluindo o CEC, encontram-se, muitas vezes, associados às deficiências quantitativas e qualitativas do sistema imunitário.

Os indivíduos com CEC têm valores inferiores absolutos de linfócitos, valores altos de células T reguladoras (Ctreg) e macrófagos, quando comparado com as contagens normais. (Li, et al., 2015).

Efectivamente, nestas situações ocorre alterações qualitativas, nomeadamente na actividade das células natural killer (NK), na maturação de células dendríticas e na funcionalidade dos antigénios. (Gildener-Leapman, et al., 2013; Li, et al., 2015). Para além disso, ocorre alterações na secreção de factores de crescimento endotelial vascular (VEGF), prostaglandina E2, factor de transformação de crescimento β (TGF- β) e interleucinas (IL-10).

Na verdade, o reconhecimento precoce da imunossupressão nestes pacientes está na base da realização de testes de ensaio clínico testados em estratégias imunológicas / terapêuticas, para desta forma, haver uma consciencialização dos defeitos imunológicos presentes no CEC, bem como uma melhor compreensão dos mecanismos básicos do sistema imunológico na carcinogénese (Li, et al., 2015).

V.6.Exposição à Radiação Solar

Diversas profissões, como agricultores, pescadores, silvicultores e trabalhadores de distribuição de correio, estão mais expostos à radiação Solar, de facto, apresentam um maior risco de desenvolver cancro do lábio (Johnson, 2001).

Efectivamente, uma exposição à radiação ultravioleta (UV) excessiva, provoca graves danos celulares, tanto no tecido epitelial, como conjuntivo, e consequentemente, em contacto com o lábio inferior, acresce o risco de gerar um carcinoma (Abreu, et al., 2006).

A queilite actínica é considerada uma das lesões potencialmente malignas para o desenvolvimento de CEC no lábio Na verdade, esta consiste num processo inflamatório que tende a afectar o lábio inferior em 95% dos casos. A sua causa reside na exposição crónica de radiação UV natural (sol) ou artificial.

Ao contrário da pele, que reflete cerca de 5% a 10% da radiação UV e absorve 70%, através da melanina, o lábio apresenta menor capacidade de protecção, devido ao seu fino epitélio, fina camada de queratina, menor quantidade de melanina e baixa secreção de glândulas sebáceas e sudoríparas, faz com que seja mais sensível aos danos provocados pela radiação (Vieira, et al., 2012).

De facto, a incidência da radiação UV tem aumentado progressivamente, e desta forma, é considerado o principal factor indutor de alterações no lábio inferior, devido à sua elevada absorção pelos ácidos nucleicos. A grande parte dos danos causados por UVB é devido a mudanças que impedem a transcrição da informação genética para o mRNA, bloqueando consequentemente o mecanismo de replicação do ADN. Este por sua vez, leva à diminuição da actividade mitótica e, do ponto de vista clínico, ocorre atrofia do

epitélio e redução da capacidade fotoprotectora do lábio (Vieira, et al., 2012; Chen, et al., 2014).

V.7. Saúde e Higiene Oral

Efectivamente, a má saúde oral é um factor de risco significativo para o desenvolvimento de cancro oral. O recurso a um tratamento oro-dentário específico e a realização de *check-up* regulares reduzem o risco de cancro na cavidade oral em 1,5 a 2 vezes (Radoi, et al., 2013).

Por outro lado, o uso de próteses mal ajustadas apresentam também risco de cancro oral, uma vez que pode ocorrer a formação de ulcerações crónicas que, a longo prazo, quando persistida, pode originar uma neoplasia (Johnson, 2001).

Ainda assim, pacientes que apresentam lesões associadas a próteses mal ajustadas, têm 3,2 vezes maior risco de aparecimento de cancro na língua que no pavimento da cavidade oral.

Em vários estudos, foi observada uma relação entre cancro oral e a doença periodontal crónica, que clinicamente se apresenta por sangramento gengival, mobilidade dentária e perda de osso alveolar (Radoi, et al., 2013).

Por fim, a imunossupressão e alterações na cavidade oral, nomeadamente o desequilíbrio na flora oral, mudanças no fluxo salivar e a presença de mucosite e candidíases são também condições frequentes em indivíduos com cancro oral (Silva, et al., 2014).

V.8. Hereditariedade / Polimorfismo

A história familiar de qualquer tipo de cancro pode aumentar o risco cerca de 3,6 vezes de desenvolver cancro na cavidade oral (Anaya-Saavedra, et al., 2008).

Noutros estudos, o risco de cancro oral cresceu 1,2 a 3,8 vezes em indivíduos com história de cancro da cabeça e pescoço, principalmente associada a parentes de primeiro grau (Radoi, et al., 2013).

A herança do perfil autossómico dominante num agregado familiar é possível observar numa pequena percentagem de indivíduos com cancro oral. (Tanaka, et al., 2011).

Por outro lado, indivíduos que apresentam o alelo para o álcool desidrogenase de metabolização rápida 3 (ADH3), podem ter uma susceptibilidade para os efeitos do consumo crónico de álcool, e desta forma, potenciar um risco acrescido de desenvolvimento de cancro oral (Brennan, et al., 2004).

Por fim, as mutações genéticas podem produzir precocemente alterações fenotípicas. Efectivamente, uma lesão oral potencialmente maligna corresponde a uma área de tecido com mudanças genéticas e morfológicas e, com maior risco de desenvolver cancro, em comparação com um tecido com características normais (Tanaka, et al., 2011).

V.9. Diagnóstico Precoce

O cancro oral continua a ser uma das doenças letais, com mais de 50% de casos diagnosticados anualmente. Este facto é devido, em grande parte, à maioria dos casos que já se encontram em estádios avançados no momento da detecção, apesar da acessibilidade de realização do exame regular à cavidade oral (Warnakulasuriya, 2009).

O rastreio de cancro oral num estágio clínico precoce, em grupos de risco, é bastante importante, uma vez que, permite detectar lesões potencialmente malignas e malignas. Efectivamente, o exame intra-oral para detecção deste tipo de lesões é simples, rápido e tem a vantagem de impedir, de uma forma iatrogénica, a evolução das mesmas (Van der Waal, et al., 2011).

Na verdade, o diagnóstico prévio irá levar a uma menor morbidade do tratamento, e consequentemente, uma maior sobrevida destes pacientes (Warnakulasuriya, 2009).

Diversos estudos têm relatado uma falta de consciencialização sobre o cancro oral, nomeadamente nos seus sintomas e causas. Desta forma, é necessário que seja abordado, através de programas de educação pública, nomeadamente dirigida aos grupos de risco (McGurk, et al., 2005).

Assim, os profissionais de saúde (médicos e médicos dentistas) deveriam receber uma formação contínua na detecção de cancro oral e pré-cancro, para evitar que tais lesões comprometam a vida destes indivíduos (Van der Waal, et al., 2011).

VI. Patologia Benigna e Oncológica

O diagnóstico de uma entidade anormal na cavidade oral é bastante importante e, deve-se identificar se a lesão se trata de natureza benigna ou maligna. Este diagnóstico deve ser feito, em primeiro lugar, com base numa história clínica e exame clínico detalhado. Porém, através da biopsia e exames histopatológicos, é que nos é permitido determinar um diagnóstico final, e conseqüentemente, determinar um prognóstico e realizar a terapêutica (Pérez-Salcedo, et al., 2010).

VI.1. Lesões Benignas

Caracteriza-se por várias entidades acompanhadas por um crescimento anormal na boca ou língua, com baixa probabilidade de se estender para outras partes do organismo. Estas, normalmente, apresentam-se de forma única e crescem muito lentamente. Localizam-se mais frequentemente nos lábios, gengivas, palato, pavimento da boca e língua (Pérez-Salcedo, et al., 2010).

Os tumores benignos não apresentam capacidade invasiva, são histologicamente benignos, com baixa capacidade de divisão celular, mas elevada diferenciação celular. A sua recorrência é rara, e não têm qualquer efeito sobre o estado de saúde geral (Domingo, et al., 2008).

Na verdade, a cavidade oral é revestida pela mucosa oral, uma estrutura que é recoberta por tecido epitelial e conjuntivo. Desta forma, os tumores são classificados, de acordo,

com a sua origem, ou seja, tumores de origem epitelial, conjuntiva (fibrosa), vascular, melânica, adiposa, cartilaginosa, muscular, nervosa e óssea (Pérez-Salcedo, et al., 2010).

Num estudo efectuado por Domingo, et al., (2008), foi avaliado o critério histológico em 300 amostras de tumores benignos, dos quais diagnosticaram-se com uma maior frequência, os fibromas (53,3%), seguindo-se os granulomas piogénicos (14,7%) e os papilomas (13,3%), e por último com menor ocorrência, os hemangiomas (8%), os granulomas periféricos das células gigantes (6,7%), os lipomas (3%) e linfangiomas (1%).

VI.2.i. Fibroma

Efectivamente, o fibroma é o tumor benigno mais comum da cavidade oral. (Domingo, et al., 2008). Este é de origem fibroblástica, raro na cavidade oral, uma vez que o verdadeiro fibroma, na grande maioria dos casos, representa-se por uma hiperplasia fibrosa, apresentando-se como uma hiperplasia reactiva de tecido conjuntivo fibroso em resposta a um trauma ou a um agente de irritação crónica (Patil, et al., 2014).

A sua localização pode ser observada na mucosa oral, língua, palato, lábio, gengiva e pavimento da boca, ou seja, é possível observar em qualquer localização da cavidade oral, sobretudo se estiver associada a factores irritativos / traumáticos (Shine, et al., 2006; Domingo, et al., 2008). Sendo que, a localização mais frequente, segundo Domingo, et al., (2008), e outros autores é na mucosa oral.

Os fibromas caracterizam-se por serem neoplasias nodulares, com uma massa cujo centro é constituído por tecido epitélio-conjuntivo, bem circunscrita de base pediculada, de consistência mole a dura, que está dependente da quantidade e disposição das fibras de colagénio (Figura 1).

Assim, é aconselhável a remoção dos fibromas, uma vez que o diagnóstico diferencial nem sempre é suficiente para a exclusão de outros tumores de consistência sólida (Pérez-Salcedo, et al., 2010).

VI.1.ii. Papiloma

Em relação aos papilomas, estes são os tumores benignos mais frequentes na mucosa oral, podendo aparecer em qualquer faixa etária e género, e que cuja localização preferencial são na língua e palato (Pérez-Salcedo, et al., 2010).

Estes são de origem epitelial e acabam por ser induzidas pelo vírus HPV. Na verdade, a lesão caracteriza-se por apresentar uma superfície rugosa, semelhante a uma couve-flor e de tamanho inferior a 1cm. Apresentam áreas puntiformes ou extensas, como também, podem ser pediculadas ou sésseis (Figura 2). Para além disso, são assintomáticas, podendo regredir facilmente, como também recidivar (Ferraro, et al., 2011).

VI.1.iii. Granuloma Telangiectásico

Por último, o granuloma telangiectásico, também designado de granuloma piogénico é um tumor benigno, cujo aparecimento ocorre na gravidez, associado à toma de anticoncepcionais orais. Actualmente, caracteriza-se como uma lesão benigna, que aparece na mucosa gengival, como consequência de um trauma ou irritação local (Figura 3). Estes factores produzem, conseqüentemente, uma ulceração, e que devido à irritação, forma um tecido de cicatrização (tecido de granulação), dando origem a lesões deste tipo (Robelleto, et al., 2010).

Efectivamente, várias são as lesões que podem ocorrer na cavidade oral. De acordo com o estudo de Domingo, et al., (2008), o granuloma piogénico e o granuloma de células gigantes têm maior ocorrência na gengiva, os papilomas e hemangiomas na zona posterior e inferior da língua, respectivamente. Nos lábios foi comum encontrar hemangiomas e linfangiomas. Na mucosa oral a prevalência foi maior nos linfangiomas, fibromas e lipomas. No pavimento da boca foi encontrado lipomas, e por último, nas comissuras, desenvolveram-se mais o lipoma e o fibroma.

Assim, ainda de acordo com outros autores, a localização mais frequente dos fibromas foi na mucosa oral, para os papilomas foi a língua e o palato e os granulomas (piogénico e de células gigantes) apresentam maior predileção na gengiva (Domingo, et al., 2008).

VI.2. Lesões Pré-Neoplásicas

As lesões pré-cancerosas designam um tecido morfológicamente alterado, apresentando uma maior probabilidade de ocorrência de tumor (Salas, 2010). Na verdade, trata-se de conjunto de mudanças celulares, nomeadamente nos tecidos epiteliais afetados, e o seu significado está relacionado com a transformação maligna dos CEC.

Segundo a OMS em 2005, classificou as alterações pré-cancerosas em leve, moderada, severa e carcinoma *in situ*. O risco de transformação maligna varia entre 6,6% e 36,4%, embora outros estudos tenham também relatado uma taxa de 12,1% (Messadi, 2013).

Em relação aos tipos de lesões pré-cancerosas evidenciam-se a leucoplasia, a eritroplasia, a queilite actínica e o líquen plano oral, sendo este último ainda motivo de grande controvérsia (Martins, et al., 2008).

As lesões pré-cancerosas são muitas vezes assintomáticas, sendo necessário a suspeita de algo por parte do clínico, sempre que estas sejam acompanhadas de factores de risco, como o tabaco e o álcool. Muitas vezes o cancro oral, nomeadamente o CEC é precedido por este tipo de lesões (Neville, et al., 2002).

Somente 15% dos casos de CEC ocorrem em estádios iniciais da lesão e, aproximadamente 50% dos pacientes já chegam à fase de tratamento com metástases no momento do diagnóstico. Desta forma, é fundamental que se identifique as lesões pré-cancerosas, com o objetivo de se conseguir aumentar os índices de diagnóstico nas fases mais iniciais (Martins, et al., 2008).

VI.3. Lesões Potencialmente Malignas

Actualmente, na literatura é dada maior relevância à utilização da designação lesões potencialmente malignas, em vez de lesões pré-malignas ou pré-cancerosas, uma vez que, estas lesões nem sempre evoluem para cancro (Van der Waal, 2014).

Desta forma, a OMS substituiu o termo de “pré-malignas” pelo termo de “potencialmente malignas”, nos quais se destacam a leucoplasia e a eritroplasia. Por outro lado, também integram neste tipo de lesões o líquen plano oral e fibrose submucosa oral e, menos comum, o lúpus eritematoso discóide e algumas condições hereditárias raras, como distoqueratose congénita e epidermólise bolhosa (Santos, et al., 2011; Messadi, 2013).

Efectivamente, o potencialmente maligno das lesões orais mencionadas não pode ser previsto somente a partir de características clínicas, mas também, através da sua avaliação histológica. Contudo, este método indica-nos, apenas que apresenta capacidade de malignização, através da displasia (células com tamanho, forma e características alteradas), e não prevê a sua ocorrência. Assim, a presença de displasia descreve que aquela lesão pode ter um risco elevado de transformação maligna (Messadi, 2013).

VI.3.i. Leucoplasia

Segundo a OMS em 1978, leucoplasia designa “uma mancha branca ou placa que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como qualquer outra doença”. Entretanto, com o passar dos anos a sua definição foi-se alterando, e em 2005 foi definida como “uma placa branca de risco questionável que tenha excluído (outras) doenças ou distúrbios conhecidos que não carregam nenhum risco aumentado para o cancro” (Wander Waal, 2014).

A designação de leucoplasia deve utilizada apenas como termo clínico, pois não apresenta nenhuma cotação histopatológica específica, e para além disso, não deve ser usada como diagnóstico microscópico. Efectivamente, o diagnóstico de leucoplasia é clínico e de exclusão, uma vez que, uma lesão branca pode ser outra qualquer condição, como candidíase, líquen plano, leucoedema, entre outras.

Estas lesões são mais frequentes em homens com idade entre os 50 anos, mas também em idades mais velhas, cuja prevalência é crescente com a idade. Os locais com mais probabilidade de ocorrência são a mucosa oral, mucosa alveolar e lábio inferior, contudo, o pavimento da cavidade oral, bordo lateral da língua e lábio inferior é onde pode ocorrer displasias e alterações malignas (Neville, 2002).

A leucoplasia é das lesões mais precursoras de CEC, e a sua prevalência varia entre 0,1%-0,5% (Messadi, 2013). Efectivamente, a frequência de displasia e alterações malignas varia entre 15,6% a 39,2%.

Com o passar do tempo, a lesão vai-se apresentando com maior espessura e mais branca (leucoplasias homogéneas) (Figura 4), como também, pode desenvolver irregularidades na superfície (leucoplasias granulares ou nodulares). Noutras situações, pode-se formar uma superfície papilar (leucoplasias verrucosas ou verruciformes) (Neville, 2002).

Na verdade, o consumo de tabaco é o factor de risco com mais associação, dessa forma a cessação tabágica pode levar à regressão ou, noutros casos, ao desaparecimento da leucoplasia (Van der Waal, 2014).

VI.3.ii. Eritroplasia

Na verdade, a eritroplasia é definida como sendo qualquer lesão da mucosa oral que apresenta placas vermelhas, que não pode ser caracterizada clinicamente / patologicamente como outra condição conhecida (Messadi, 2013).

O seu aparecimento pode ocorrer em qualquer local da cavidade oral mas, a sua predominância localiza-se no pavimento da boca, palato mole (Figura 5), região retromolar e bordo lateral da língua. Estas, geralmente, são assintomáticas, apesar de alguns pacientes manifestarem uma sensação de ardor (Neville, 2002).

Relativamente, ao risco de transformação maligna, esta é das lesões com maiores taxas, e de acordo com estudos, os valores variam entre 20% a 68% (Messadi, 2013).

A eritroplasia em comparação com a leucoplasia, tem maior probabilidade de apresentar displasia ou evoluir para carcinoma. Num estudo com 65 casos com eritroplasia, todos apresentavam algum grau de displasia epitelial, dos quais 51% apresentavam CEC, 40% eram carcinoma *in situ* ou displasia epitelial severa e 9% demonstraram displasia epitelial leve a moderada. Assim, a verdadeira eritroplasia é uma lesão mais grave que a leucoplasia, da mesma forma que a eritroleucoplasia (lesão leucoplásica e eritroplásica)

também se caracteriza por ser preocupante, pelo facto de ter a componente eritroplásica (Neville, 2002).

VI.3.iii. Fibrose Submucosa Oral

A fibrose submucosa oral (OSMF) caracteriza-se por uma reacção inflamatória e fibrose progressiva do tecido submucoso, associado a um processo de cicatrização, que tem como consequência uma incapacidade na abertura de boca (trismo), devido à rigidez marcada (Messadi, 2013) (Figura 6). Efectivamente, a mucosa oral é o local com mais predisposição, sendo que qualquer região da cavidade oral pode estar comprometida, incluindo a faringe (Carnelio, 2011).

A OSMF é mais comum em adultos jovens, com idades entre 20 e 40 anos. Os principais sinais e sintomas clínicos são o aparecimento de vesículas, ulcerações, bem como a ocorrência de limitações no movimento da mandíbula (Mortazavi, et al., 2013). A sua capacidade de malignização encontra-se associada ao consumo de tabaco de mastigar, como noz de areca, um dos principais componentes do *betel quid* (Carnelio, 2011).

Em geral, estes pacientes são mais propensos em desenvolver CEC em pelo menos 19 vezes em relação àqueles que são saudáveis (Mortazavi, et al., 2013).

VI.3.iv. Líquen Plano Oral

O Líquen Plano Oral (LPO) caracteriza-se por ser uma doença inflamatória crónica da mucosa oral, apresentando-se como estrias brancas (Figura 7), pápulas ou placas brancas. Contudo, esta patologia pode apresentar sintomatologia, quando esta inclui eritema, erosões ou bolhas, que normalmente são bastante dolorosos (Messadi, 2013).

A nível da localização é mais frequente na mucosa oral, língua e gengiva, sendo quase sempre bilateral. Tende a afectar 0,5% a 2,2% da população, e a idade onde existe maior ocorrência é entre os 30-60 anos, sobretudo no sexo feminino (Van der Waal, 2009).

Efectivamente, o potencial de malignidade é relativamente comum, mas que ainda tem alguma controvérsia entre os investigadores (Carnelio, 2011). A sua taxa de malignidade é menos de 0,5% ao ano (Van der Waal, 2009).

Na verdade, vários estudos retrospectivos têm observado uma elevada incidência de cancro oral, sobretudo em pacientes com um subtipo específico de LPO (tipo erosivo) e, cujos valores variam entre 2% a 8%, o que representa um maior risco de ocorrência de cancro oral comparativamente com a população geral. Por outro lado, muitos críticos asseguram que a associação entre a LPO e o CEC é devido ao erro no diagnóstico de lesão epitelial displásica, uma vez que, muitas vezes é difícil de diferenciar ambas. Desta forma, deve-se distinguir cuidadosamente as lesões de LPO das lesões displásicas (Messadi, 2013).

Assim, é de ressaltar que muitos dos CEC se desenvolvem a partir de lesões potencialmente malignas, desta forma, um diagnóstico correcto pode ajudar a prevenir a transformação maligna destas lesões orais (Mortazavi, et al., 2013).

VI.4. Lesões Malignas

Na verdade, o cancro da cavidade oral, como já foi referido, é responsável por cerca de 3% das neoplasias malignas existentes, e existem cerca de 270.000 pacientes em todo o mundo com este tipo de neoplasia (Mortazavi, et al., 2013).

VI.4.i. Carcinoma Espino-celular

Em Portugal, o número de casos novos em 2012 foi de 1294 casos, encontrando-se, no mesmo ano, no 2º lugar do ranking europeu com maior incidência de casos de cancro oral nos homens. (Ferlay et al., 2013). Efectivamente, a incidência de carcinoma da cabeça e pescoço em Portugal representa 10% de todos os casos de tumores malignos, sendo o CEC o tipo mais comum e a língua a localização mais frequente (Albuquerque, et al., 2012).

O CEC é uma lesão maligna que se apresenta de cor branca/eritematosa ou misto. Caracteriza-se como pápula, placa ou úlcera, com margens altas e dor variável (Figura 8). É uma lesão que causa alterações na mobilidade da língua, como também pode ocorrer mobilidade dentária e fracturas patológicas, associadas à destruição óssea. É acompanhada de perda de peso e mal-estar geral, podendo conduzir a situações de anemia (Daniel, et al. 2006).

Para além do tipo CEC, existem outras neoplasias da orofaringe, nomeadamente, tumores das glândulas salivares menores (adenomas/adenocarcinomas), tumores linfóides primários, tumores indiferenciados, sarcomas e neoplasias de “celularidade mista” (Cohan, et al., 2009).

Na verdade, é fundamental o reconhecimento da existência deste tipo de tumores, bem com, os seus factores de risco, sintomas e sinais. De acordo com o estudo de Monteiro, et al. (2015) que pretendia saber o nível de consciência geral da região do Norte (Porto) para a existência de cancro oral, este foi relatado como baixo. De facto, numa amostra populacional de 1116, este foi dos cancros menos mencionados, ainda menos que o cancro do pâncreas, que por sua vez tem menor taxa de incidência. Em relação aos factores de risco, o factor mais mencionado foi o tabaco (por metade dos inquiridos), e o álcool foi referido por apenas um quarto dos inquiridos. Dos inquiridos que fumavam estes têm consciência de que apresentam maior risco de desenvolver cancro oral, contudo, os alto consumidores de álcool apresentam baixa consciência acerca do malefício deste para o desenvolvimento do cancro.

Assim, há necessidade de se implementar estratégias de promoção de saúde neste campo em Portugal. A inexistência de sensibilização do público para os sinais e sintomas do cancro oral é um motivo de preocupação, uma vez que mais de metade dos inquiridos não conseguiu identificar quaisquer sinais ou sintomas, e muitos poucos identificaram como sendo sinais de cancro oral uma “úlceras que não cicatriza” ou “uma mancha branca ou vermelha”. Desta forma, o primeiro passo é a identificação dos sinais e sintomas para que se possa realizar um diagnóstico precoce.

Em suma, a combinação de iniciativas, como o rastreio de cancro oral, incluindo a existência de médicos dentistas privados e públicos e outros profissionais de saúde nos centros de saúde ou hospitais com conhecimento da situação, podem contribuir para uma detecção precoce, uma vez que no mesmo estudo foi referido que a maioria tende a visitar o médico de família se suspeitar de sintomas de cancro oral (Monteiro, et al., 2015).

VI.4.ii. Linfoma não Hodgkin

Efectivamente, o linfoma é a segunda neoplasia mais comum de todos os tumores da cabeça e pescoço (Van der Waal, et al., 2005). Os linfomas têm origem em tecido linfóide, e são classificados em dois sup-tipos: Linfoma de Hodgking (HL) e Linfoma não Hodgking (NHL). Esta classificação está dependente da presença ou ausência de células de Reed-Sternberg (Ramanathan, et al., 2014; Van der Waal, et al., 2005).

Normalmente, os NHL são mais comuns que os HL, tendo como representação cerca de 92,1% em países, como a Tailândia (Sukpanichnant, 2004), sendo que 40% tendem a ocorrer em locais extranodais e apenas 2% a 3% surgem na cavidade oral. Por outro lado, os HL surgem em nódulos linfáticos, com mais tendência na garganta e gânglios mediastinais (Mendonça, et al., 2013).

Enquadram-se num grupo de patologias malignas, cuja etiologia se encontra desconhecida. Contudo, factores de risco como vírus (VIH) e imunossupressão podem estar associados (Van der Waal, et al., 2005; Agrawal, et al., 2011), com predominância em adultos, podendo ocorrer em ambos os géneros. Os NHL têm origem, muitas das vezes, em células B, no entanto, as lesões com origem nas células T são menos comuns (Mendonça, et al., 2013).

Na verdade, os NHL caracterizam-se por uma alteração linfoproliferativa maligna, sendo que, a maioria dos casos aparece nos gânglios linfáticos, com crescimento semelhante a massas sólidas, de consistência esponjosa e acompanhados por uma sensação imprecisa de dor ou desconforto. A nível radiográfico apresentam uma radiolucidez mal definida, e clinicamente podem levar a um diagnóstico de uma doença com origem endodôntica, como por exemplo, uma periodontite apical (Mendonça, et al., 2013).

VI.4.iii. Sarcoma de Kaposi

O Sarcoma de Kaposi (KS) é a neoplasia mais comumente associada ao VIH (Bunn, et al., 2013). De facto, trata-se de um tumor maligno cuja etiologia é de origem viral, como o Vírus Herpes Humano tipo 8 (VHH) (Pugalagiri, et al., 2013). Contudo, há um aumento da sua incidência por estar também associado à epidemia do VIH (De Bruin, et al, 2013).

Estima-se que 22% dos pacientes portadores de VIH com SK, a cavidade oral é o local inicial da patologia, e que em alguns casos, fica confinada à mesma (Fatahzadeh, et al., 2013).

Na literatura inglesa têm sido relatados 53 casos de KS, dos quais 30 foram diagnosticados na pele e os restantes 23 na cavidade oral. Os casos diagnosticados na pele afectam com mais frequência homens entre os 59-80 anos de idade, e na maioria das vezes localizam-se da extremidade inferior da pele (Pugalagiri, et al., 2013). Por outro lado, os casos estudados de afectação intra-oral foram mais visíveis no sexo feminino (Bunn, et al., 2013).

Clinicamente, os casos descritos de KS na pele foram caracterizados por apresentarem lesões bolhosas ou císticas, manchas vermelhas ou roxas, placas ou nódulos. Nos casos intra-orais foram descritos lesões eritematosas ou de massa nodular (Pugalagiri, et al., 2013).

O SK afecta frequentemente o palato mole e duro, a gengiva, face dorsal da língua. Contudo, pode afectar qualquer local da cavidade oral, incluindo o músculo masséter, a úvula e a orofaringe (Fatahzadeh, et al., 2013).

VII.Procedimentos de Diagnóstico Precoce de Cancro Oral

A OMS tem tido uma árdua tarefa no sentido de controlar os níveis de cancro oral em todo o mundo, através da sua prevenção e detecção, baseada na exploração da cavidade oral. Contudo, existem também variadíssimas técnicas moleculares que são suscetíveis de obter a diferenciação de alterações benignas e displásicas ou alterações malignas, bem

como a identificação de áreas de displasia ou fases iniciais de CEC que não são passíveis de observar a olho nu (Fedele, 2009).

VII.1. Exploração Clínica

O seu principal objectivo é detectar a existência de lesões com potencial de malignização. Efectivamente, para poder efectuar um despiste destas lesões é fundamental conhecer as características de normalidade da zona anatómica a explorar e das várias lesões que podem existir

A inspecção e a palpação fazem parte da exploração física da cavidade oral. Na verdade, deve-se efectuar um exame visual, com o auxílio de espelhos de exploração para servir de afastadores, proporcionando desta forma uma visão indirecta de zonas de difícil acesso (Küstner, 2003). Na exploração física é fundamental avaliar-se alterações na simetria facial, da cor da mucosa e da pele, tumefacções, ulcerações, hemorragias ou limitação de movimentos. Aliado à avaliação da cavidade oral, deve-se incluir o pescoço, uma vez que o cancro oral dissemina-se, frequentemente, através do sistema linfático para os gânglios da região submandibular, como também para a cadeia cervical, sendo necessária a palpação destes gânglios. Desta forma é fundamental realizar-se a localização de possíveis tumefacções, dimensões, consistência, relação com estruturas anatómicas adjacentes, sinais de flutuação, alterações de sensibilidade e sinais inflamatórios.

Assim sendo, a inspecção facial e da região cervical são as primeiras a ser realizadas como exame extra-oral, valorizando a existência de possíveis deformidades, assimetrias faciais, alterações da pele e pigmentações. Em relação à região cervical é imprescindível a avaliação das cadeias ganglionares, através da palpação, uma vez que muitas das lesões que aparecem começam por se manifestar como adenopatias (Santos, et al., 2011).

A exploração dos lábios é também um passo fundamental. A sua inspecção tem por base a observação do seu aspecto, se apresenta características de atrofia, o seu grau de hidratação, a uniformidade de cor e se o vermelhão e contorno se encontram com delimitações bem definidas. Seguida da inspecção, deve-se efectuar a palpação dos lábios,

uma vez que esta contribuirá para a determinação da sua consistência, o grau de infiltração de possíveis lesões e, se estas estão aderidas a planos superficiais ou profundos.

Uma vez que se exploram os lábios, deve-se realizar um exame do interior da cavidade oral. Desta forma, a ordem de exploração começa pelo fundo dos vestíbulos superiores e inferiores e mucosa labial, seguido das regiões jugais. A avaliação da língua é também fundamental, uma vez que a localização mais frequente de aparecimento de cancro oral. Esta exploração começa pelo dorso, examinando desde a porção mais posterior à mais anterior. Contudo, o paciente deve colocar a língua para fora, e o profissional com o auxílio de uma gaze, explora ambos os lados, com o objectivo de examinar correctamente os bordos laterais da mesma. Por fim, deve-se valorizar a mobilidade da língua (através de movimentos de lateralidade e protrusão), como também avaliar a colocação da ponta da língua na abóbada palatina. (Küstner, 2003).

Seguidamente, o clínico deve observar o pavimento da boca, para detectar a existência de alguma alteração ou lesão, anotando assim todas as características (tipo, localização, forma, cor, tamanho, número e distribuição das mesmas). Por fim, a avaliação intra-oral termina na exploração do palato duro e mole, orofaringe e pilares amigdalinos (Santos, et al., 2011).

A fiabilidade da exploração clínica da cavidade oral para a detecção precoce de cancro oral apresenta-se limitada, uma vez que cerca de 25% dos casos não se observa nenhuma característica clínica típica de tumores malignos. Por isso, o diagnóstico de cancro oral deve ser realizado combinando a exploração clínica com o estudo histopatológico, inclusive as lesões assintomáticas, uma vez que o cancro oral em estado precoce apresenta-se sem sintomatologia.

Assim, tendo em consideração as limitações da exploração de cancro oral, assim como a morbilidade e mortalidade associadas ao mesmo, deve-se ter em atenção na detecção precoce de lesões com aspecto clínico inofensivo (Küstner, 2003).

VII.2. Citologia Exfoliativa

A citologia exfoliativa permite uma avaliação microscópica de células epiteliais, a partir de um procedimento de fixação e coloração (Kazanowska et al., 2014). É uma forma útil de diagnóstico, apresentando-se como um método simples, não invasivo, indolor e de razoável satisfação por parte dos pacientes (Freitas, et al., 2004).

Durante a década de 80 a 90, foi introduzida uma escova para esfregaços cervicais em lesões ginecológicas, e mais tarde, utilizado para esfregaços orais (Figura 9). Esta técnica revelou uma melhor distribuição das células em lâminas microscópicas, em comparação com a antiga técnica, em que se utilizava uma espátula de madeira (Mehrotra, et al., 2011).

Desta forma, surgiu a citologia de escova “*Brush Citylogy*” (*OralCDx*), uma técnica que permite recolher as células epiteliais por rotação da escova contra a lesão suspeita (Figura 10) (Cheng, et al., 2011). Nos últimos anos, esta técnica tem possibilitado a detecção de lesões orais potencialmente malignas e malignas (Masthan, et al., 2012).

Na verdade, este procedimento é realizado até um eventual sangramento, o que indica a penetração na membrana basal, obtendo um conjunto de células a partir, de todas as camadas do epitélio oral. Seguidamente, estas são fixadas e enviadas para análise, assistida por computador. Ainda é assim, é recomendado, como acompanhamento, executar uma biopsia por bisturi, quando o resultado é atípico ou positivo (Cheng, et al., 2011). Efectivamente, a maioria são CEC, o que torna o estudo citológico de células orais, uma técnica relativamente barata, simples e não invasiva. Desta forma, as células são obtidas através da utilização de um “*cytobrush*” (Figura 11), onde a sensibilidade para detectar displasia epitelial oral ou CEC é elevada (Masthan, et al. 2012).

Ao contrário da citologia convencional, esta técnica, recolhe células de toda a espessura do epitélio oral (Mehrotra, et al., 2011), permitindo que seja feita uma análise assistida por computador, a partir de amostras citológicas recolhidos por biopsia transepitelial (Reboiras-López et al., 2012).

De acordo com o estudo de Reboiras-López et al. (2012) para um total de 75 amostras, a técnica convencional mostrou-se menos adequada (48,6%) que a técnica *OralCDx* (80%). Assim, a sua precisão tem sido alvo de estudos publicados, e alguns deles demonstram que esta técnica apresenta uma alta sensibilidade para descartar a presença de displasia e cancro, tornando-se, desta forma, uma opção prática de avaliar lesões sem etiologia óbvia (Mehrotra, et al., 2011).

Um outro estudo realizado por Casparis, et al. (2014) com 200 pacientes, cujo objectivo era relacionar a eficácia da utilização da técnica *OralCDx* em comparação com a execução de biopsia cirúrgica para determinação da presença de malignidade de lesões orais. Desta forma, foram realizadas 263 amostras de biopsias *OralCDx*, às quais resultaram 204 negativos (sem anormalidade epitelial), 39 atípicos (alterações epiteliais anormais, mas de diagnóstico incerto), 7 positivos (evidência de displasia epitelial ou carcinoma) e 13 inadequados (biopsia transepitelial insuficiente). Consequentemente, dos 204 negativos, 39 atípicos, 7 positivos e 13 inadequados, foram realizadas, respectivamente, 17, 29, 7 e 3 biopsias cirúrgicas a cada um dos resultados. Assim, dos 17 negativos, 15 não tinham displasia, 1 displasia ligeira e 1 com displasia moderada; dos 29 atípicos, 19 não tinha displasia, 5 com displasia ligeira e 2 com displasia moderada, 1 com displasia severa e 2 com CEC; dos 7 positivos, 1 tinha displasia ligeira, 3 com displasia severa e 3 com CEC; e dos 3 inadequados, 2 não tinha displasia e 1 tinha CEC.

Perante os resultados apresentados, este estudo conclui quanto à especificidade (proporção de indivíduos verdadeiramente negativos entre os não doentes) e sensibilidade (proporção de indivíduos verdadeiramente positivos entre os doentes) do teste *OralCDx* que era de, respectivamente, 44,1% e 90%, e o valor preditivo positivo (proporção de pacientes com resultados verdadeiramente positivos entre os diagnosticados como positivos) e valor preditivo negativo (proporção de pacientes com resultados verdadeiramente negativos entre os diagnosticados como negativos) foram ambos de 47,2% e 88,2%. De facto, este teste citológico apresenta uma alta sensibilidade e especificidade para a detecção de alterações displásicas em lesões clinicamente com alto risco. Contudo, quando usado em lesões de baixo risco, a precisão foi inferior e a taxa de resultados falso-positivos (indivíduos doentes, mas considerados não doentes no teste a avaliar) aumentou.

Em suma, apesar de ser um método útil, especialmente, para os profissionais usarem na sua rotina diária como método não invasivo para determinação de lesões potencialmente malignas, não deixa de apresentar limitações. Por isso, perante os resultados apresentados, nunca devemos descartar a realização de uma biopsia cirúrgica para determinação de um diagnóstico definitivo (Casparis, et al. 2014).

VII.3. Solução de Toluidina

O corante de Toluidina, também designado de Azul de Toluidina apresenta-se como sendo metacromático catiónico, de cor azul, com capacidade para se ligar a grupos aniónicos livres, como o sulfato, fosfato e radicais carboxilato de moléculas grandes (Epstein, et al., 2009), uma vez que é conhecido pela sua propriedade na diferenciação de coloração numa neoplasia maligna (Figura 12) (Pallagatti, et al., 2013).

Na verdade, este corante vital é utilizado para corar ácidos nucleicos (ADN e ARN), sendo usado desde à muitos anos, como um corante auxiliar na identificação de alterações da mucosa, como também na demarcação da extensão de lesões potencialmente malignas, antes da sua excisão (Fedele, 2009).

Pensa-se que o elevado número de ácidos nucleicos e canais intercelulares mais largos em células neoplásicas são a principal razão pelo facto de as células epiteliais apresentarem-se coradas, quando usado este corante. Efectivamente, a sua primeira aplicação foi em 1963, nomeadamente, em casos de carcinoma cervical *in situ*. Desde aí, esta técnica tem sido usada nas mais diversas situações, como para a detecção de displasia cervical e presença de carcinomas, quando se realiza a coloscopia.

Recentemente, tem sido utilizada como método auxiliar na detecção precoce de lesões pré-malignas orais e casos de CEC, para auxiliar na escolha do local a realizar a biopsia, como também, para avaliar as margens destas mesmas lesões, e por último, avaliar o grau de progressão de uma lesão pré-maligna para carcinoma (Pallagatti, et al., 2013).

Esta técnica consiste num meio auxiliar de diagnóstico simples, barato e sensível para a identificação precoce de CEC e lesões com alto graus de displasia (Mehrotra, et al., 2011).

As suas principais desvantagens são o sabor, a coloração pode permanecer até 4h-6h, não deve ser considerada como uma forma de diagnóstico, mas apenas um dispositivo de rastreio e por fim, a presença de abrasões, úlceras e tecido de granulação podem simular uma mancha (Reddy, et al., 2014).

Por outro lado, existe uma grande percentagem de falsos positivos, o que prejudica a sua utilização como meio de rastreio. Além disso, existem controvérsias relativamente à interpretação da coloração visualizada (entre o azul escuro e o azul claro) (Fedele, 2009). Desta forma, não deve ser vista como uma substituta de biópsia, uma vez que um teste negativo pode não excluir a presença de displasia ou até mesmo cancro oral (Masthan, et al., 2012).

De acordo com o estudo realizado por Awan, et al. (2015), foi utilizada uma amostra populacional com 126 pacientes, às quais lhes foi realizado um exame clínico visual, sendo diagnosticadas 61 como leucoplasia, 9 como eritroplasia, 13 como queratose friccional, 32 como líquen plano ou reacção liquenoide, 9 como candidíase hiperplástica e 2 como fibrose submucosa. Consequentemente foram realizadas em 116 pacientes uma biópsia cirúrgica, para detectar a presença/ausência de displasia, sendo registadas 44 lesões com displasia e 72 sem displasia.

Por outro lado, neste mesmo estudo foi utilizada a solução de Azul de Toluidina, como método comparativo em relação ao exame convencional, para detecção de lesões orais. Desta forma, foram diagnosticadas 30 como leucoplasias (menos 31), 7 como eritroplasia (menos 2), 4 como queratose friccional (menos 9), 7 como líquen plano ou reacção liquenoide (menos 25), 5 como candidíase hiperplástica (menos 4) e 2 casos de fibroses submucosas não foram possíveis de diagnosticar. Em relação à presença/ausência de displasia, esta técnica apenas permitiu diagnosticar 25 lesões com displasia (menos 19) e 25 sem displasia (menos 47).

Quanto à especificidade e sensibilidade para este teste, neste estudo foi de, respectivamente, 65,3% e 56,8%. Contudo, o valor preditivo positivo foi de 50,0% e o valor preditivo negativo foi de 71,2%. Assim, este teste apresenta algumas limitações quanto à detecção de lesões orais, bem como, na determinação da presença/ausência de

displasia, quando comparada com o exame convencional/biopsia cirúrgica, não sendo este, deste modo, substituível.

VII.4. Solução de Lugol

A solução de Lugol foi desenvolvida pela primeira vez por um médico francês Lugol em 1829, e consiste numa solução de iodo elementar e iodeto de potássio em água. Na verdade, esta solução é usada, muitas vezes, como antisséptico e desinfectante (Reddy, et al., 2014).

O princípio da sua coloração tem por base o facto de o iodo reagir com o glicogénio do citoplasma, sendo conhecida por ser uma reacção de iodo-amido. A sua mudança de cor está relacionada com o grau de queratinização, uma vez que o teor de glicogénio é inversamente proporcional ao grau de queratinização. Efectivamente, o glicogénio desempenha um papel fundamental na queratinização, e a perda de diferenciação celular e glicólise aumentada em células cancerosas, faz com que não ocorra a reacção. Desta forma, em células normais da mucosa, a coloração aparece acastanhada, devido ao alto teor de glicogénio, enquanto, num tecido displásico não ocorre qualquer tipo de reacção (Petruzzi, et al., 2010).

As suas principais desvantagens destacam-se pelo facto de por vezes os pacientes se queixarem de dor abdominal, azia e náuseas, pode despoletar uma reacção alérgica, pode induzir o choro e por último, é menos preciso em período de pós-menopausa, no caso das mulheres (Reddy, et al., 2014).

Efectivamente, a sua eficácia na cavidade oral é limitada à mucosa não-queratinizada, nomeadamente, vestíbulo, mucosa bucal, superfície ventral e margens da língua e pavimento da boca). Por outro lado, todas as outras áreas da mucosa devem ser utilizadas outro tipo de técnicas para a detecção precoce de carcinoma e as suas margens. Todavia, esta técnica apesar de fácil e segura, não é considerada um meio muito utilizado na prática clínica (Petruzzi, et al., 2010).

Assim, a solução de Lugol é utilizada para delinear a mudança maligna através da produção de uma coloração acastanhada-preto, devido à reacção do iodo com o glicogénio. Quer a solução de Lugol, quer a Azul de Toluidina, servem como complemento útil no diagnóstico de pacientes de risco, como também na escolha do local para a execução de biopsia em lesões malignas, antes da realização do tratamento (Masthan, et al., 2012).

VII.5. Quimiluminescência

A quimiluminescência consiste na emissão de luz com diferentes comprimentos de onda, incluindo o espectro visível, com base numa reacção química (Masthan et al., 2012). Os sistemas *ViziLite* e *MicroLux* são um complemento para o diagnóstico de lesões cervicais (Cheng, et al., 2011).

Para ambos os sistemas estão envolvidos o uso de uma lavagem oral com uma solução de ácido acético a 1% durante 1 minuto, seguidamente realiza-se um exame da mucosa oral sob acção de uma luz visível quimiluminescente azul/branca, cujo comprimento de onda é entre 490-510nm (*ViziLite*) ou uma fonte de luz operado por bateria (*MicroLux*) (Fedele, 2009; Masthan, et al., 2012; Cheng, et al., 2011)

Na verdade, este procedimento é possível, devido ao facto de o ácido acético conseguir remover a barreira glicoproteica e resseca ligeiramente a mucosa oral. Efectivamente, as células alteradas da mucosa oral vão absorver e reflectir a luz branca-azulada de um modo diferente, em comparação às células normais (Reddy, et al., 2014).

Deste modo, a mucosa oral normal vai aparecer a azul e as zonas alteradas refletem a luz, devido à espessura alterada do epitélio, a uma maior densidade do conteúdo nuclear e matriz mitocondrial, aparecendo, assim, uma tonalidade branca (aceto-branca) com margens brilhantes, nítidas e distintas (Reddy, et al., 2014; Masthan et al., 2012; Messadi, et al., 2013). Ainda assim, o sistema *ViziLite Plus* (Figura 13) contém uma solução de Toluidina para marcar as lesões que aparecem a aceto-branco para posteriormente se efectuar a biopsia, uma vez que a fonte de luz é removida (Cheng, et al., 2011).

Efectivamente, vários estudos realizados com este sistema, têm vindo a demonstrar a eficácia em melhorar a identificação de anormalidade na mucosa oral. Contudo, nenhum estudo conseguiu ainda demonstrar que a quimiluminescência pode ajudar a diferenciar situações displásicas ou carcinomas de lesões benignas.

De acordo com o mencionado anterior estudo realizado por Awan, et al. (2015), foi também efectuada uma comparação entre o exame visual clínico com o sistema de quimiluminescência – ViziLite. Desta forma, foram diagnosticadas 49 como leucoplasias (menos 12), 4 como eritroplasia (menos 4), 9 como queratose friccional (menos 4), 24 como líquen plano ou reacção liquenoide (menos 8), 7 como candidíase hiperplástica (menos 2) e 1 casos de fibrose submucosa. Em relação à presença/ausência de displasia, esta técnica apenas permitiu diagnosticar 34 lesões com displasia (menos 10) e 50 sem displasia (menos 22).

Quanto à especificidade e sensibilidade para este teste, neste estudo foi de, respectivamente, 27,8% e 77,3%. Contudo, o valor preditivo positivo foi de 39,5% e o valor preditivo negativo foi de 66,7%. Assim, este teste também apresenta algumas limitações quanto à detecção de lesões orais, bem como, na determinação da presença/ausência de displasia, quando comparada com o exame convencional/biopsia cirúrgica, não sendo este, deste modo, substituível.

Assim, os estudos que têm sido efectuados têm a sua investigação realizada com base na melhoria da avaliação clínica subjectiva de lesões orais, a partir da nitidez, brilho e textura em relação ao exame de rotina. Desta forma, como estes parâmetros são subjectivos, muitos estudos existentes não são conclusivos (Fedele, 2009).

VII.6. Autofluorescência Tecidual

O fenómeno de autofluorescência consiste num processo em que uma fonte de luz extrínseca é usada para excitar fluoróforos endógenos, ou seja, existentes nos tecidos vivos (Bhatia, et al., 2013). Estes fluoróforos podem estar presentes na matriz extracelular (colagénio e elastina), no sangue (hemoglobina) ou nas células (queratina, na sua forma reduzida em dinucleótido-nicotinamida adenina – NADH, e o dinucleotídeo-flavina

adenina - FAD) (Cheng et al., 2011; Bhatia, et al., 2013). Na verdade, em determinadas alterações patológicas, a concentração de fluoróforos altera por conseguinte, e este por sua vez leva a alterações na concentração do sangue, distribuição do tamanho nuclear, conteúdo do colagénio e espessura do epitélio (Cheng, et al., 2011). Estas últimas alterações fazem com que ocorra um aumento da absorção e/ou dispersão da luz, o que faz com que, por conseguinte, reduza ou modifique o sinal de autofluorescência que se detecta.

A autofluorescência tecidual usada para diagnóstico de lesões displásicas na cavidade oral depende de um conjunto de condicionantes ao interagir com a luz, nomeadamente, a ocorrência de alterações estruturais, do metabolismo do epitélio e ainda do estroma subepitelial (Messadi, et al., 2013).

Um dos dispositivos aprovados pela Federação Dentária Associação (FDA) foi o *VELscope* que, tem como objectivo a visualização directa da autofluorescência na cavidade oral e, recentemente, foi introduzido como meio auxiliar de diagnóstico para a detecção de cancro oral. Efectivamente, este consiste numa fonte de luz que emite uma luz azul intensa, com um comprimento de onda compreendido entre 400-460nm, e ainda uma peça de mão com um filtro selectivo para uma visualização directa (Cheng et al., 2011)

Desta forma, sob acção desta luz azul, a mucosa oral normal vai aparecer uma autofluorescência verde pálido, enquanto num tecido alterado vai apresentar uma perda da autofluorescência e resultar numa cor mais escura (Bhatia, et al., 2013). O *VELscope* é um exame que tem a duração de 1-2 minutos, é indolor, não invasivo, e serve como um complemento ao exame clínico inicial (Figura 14).

Esta técnica tem vindo a ser eficaz na visualização de alterações das mucosas orais, que tanto podem ser visíveis a olho nu ou não, como lesões malignas ou lesões pré-malignas. Ainda assim, o *VELscope* permite ao oncologista identificar as margens apropriadas para a excisão cirúrgica, uma vez que a maioria das vezes se estende para além das margens que são visíveis clinicamente (Reddy, et al., 2014).

Para além disso, é eficaz na detecção de displasia em pacientes que apresentem história de CEC. Todavia, tem sido alvo de dúvida a sua capacidade de detectar displasia numa fase inicial, devido à existência de falsos positivos (Bhatia, et al., 2014).

De acordo com o mencionado anterior estudo realizado por Awan, et al. (2015), foi também efectuada uma comparação entre o exame visual clínico com o sistema de autofluorescência – *VELscope*. Desta forma, foram diagnosticadas 52 como leucoplasias (menos 2), 9 como eritroplasia (todas), 9 como queratose friccional (menos 4), 29 como líquen plano ou reacção liquenoide (menos 3), 5 como candidíase hiperplástica (menos 4) e os dois casos de fibrose submucosa. Em relação à presença/ausência de displasia, esta técnica apenas permitiu diagnosticar 37 lesões com displasia (menos 7) e 61 sem displasia (menos 11). Por outro lado, quanto à especificidade e sensibilidade para este teste, foi de, respectivamente, 15,3% e 84,1%. Contudo, o valor preditivo positivo foi de 37,8% e o valor preditivo negativo foi de 61,1%.

Este teste em comparação com as anteriores técnicas do estudo de Awan, et al. (2015), obteve, assim, resultados mais satisfatórios (alta sensibilidade), contudo ainda apresenta algumas limitações quanto à detecção de lesões orais, bem como, na determinação da presença/ausência de displasia (baixa especificidade), quando comparada com o exame convencional/biopsia cirúrgica, não podendo este, deste modo, ser substituível.

Mais recentemente, o aparelho *Identafi 3000* foi desenvolvido e colocado à venda em 2009 (Cheng, et al., 2011) e veio permitir que profissionais pudessem realizar o exame intra-oral com três luzes distintas, de forma sequencial, com o objectivo de facilitar o exame convencional. Este dispositivo assemelha-se a um espelho intra-oral, o que pode ser inserido com grande facilidade no interior da cavidade oral (Lane, et al., 2012), e ao contrário do *VELscope*, permite aceder a todos os tecidos orais e é de pequeno tamanho (Messadi, et al., 2013).

Este dispositivo além de apresentar uma luz branca LED, inclui ainda luz violeta e verde-âmbar (Figura 15) para induzir fluorescência tecidual directamente, bem como a capacidade refratária do mesmo (Bhatia, et al., 2013). Na verdade, além da capacidade de detectar a autofluorescência, tal como o sistema *VELscope*, este permite ainda examinar

a capacidade refratária dos tecidos, através de alterações na angiogénese, com a luz verde-âmbar (Messadi, et al., 2013).

De facto, a cor âmbar é usada para aumentar a propriedade refratária do tecido normal, que irá ajudar a diferenciação da vasculatura entre um tecido normal e alterado, uma vez que, o mecanismo de angiogénese é um processo que ocorre durante a carcinogénese, bem como durante a progressão do cancro (Messadi, et al., 2013; Cheng, et al., 2011). Efectivamente, a vasculatura de um tecido normal encontra-se bem definida, e no tecido alterado apresenta-se difusa (Cheng, et al., 2011). No caso da cor branca, esta permite uma melhor visualização superior da mucosa oral, em comparação com a luz usada na rotina da clínica.

A luz violeta é utilizada para avaliar as propriedades de autofluorescência do tecido a examinar. De facto, tal como acontece com o *VELscope*, a mucosa normal irá exibir uma fluorescência natural, ao contrário dos tecidos alterados que vão aparecer escuros devido à autofluorescência diminuída (Bhatia, et al., 2013).

Num estudo realizado por Lane et al., 2012, permitiu concluir que o uso da técnica de fluorescência foi bastante útil na identificação de determinadas características, indicadoras lesões pré-malignas e malignas. Efectivamente, a luz âmbar reforçou visualização da queratinização destas mesmas lesões, como também, a vasculatura do tecido alterado. De facto, permitiu ao profissional detectar a vascularização na neoplasia, uma vez que os vasos se tornam maiores. A autofluorescência induzida pela cor violeta reforça a neovascularização mais profunda do estroma, bem como alterações estromais durante a degradação do colagénio e da elastina, processos que acompanham a evolução de uma neoplasia.

Naturalmente, que a capacidade de esta técnica poder diferenciar entre os tipos de lesão tem sido investigado. De facto, o sistema apresenta uma alta sensibilidade, porém baixa especificidade. Apesar de tudo, parece ser uma técnica muito promissora, uma vez que apresenta capacidade e eficácia na identificação de lesões e suas margens, que são ocultadas durante o exame visual sob acção de luz branca (Fedele, 2009).

Apesar da luz branca deste sistema permitir efectuar o exame clínico, a luz violeta visualizar as mudanças autofluorescentes do tecido oral e a luz âmbar facilitar a observação da perda de autofluorescência (Cheng, et al., 2011). Assim, apesar uma técnica eficaz, não deve ser levada a cabo como um método mais promissor que o exame clínico e/ou biopsia cirúrgica, como já foi referido.

VII.7. Microscopia Oral Directa

A microscopia resulta de uma técnica de imagem usada na investigação da biologia molecular. Esta permite fornecer vantagens de corte óptico, bem como imagens de alta resolução (Masthan, et al., 2012). Desta forma, veio a demonstrar a capacidade de obter imagens com uma resolução em que é possível observar a arquitectura tecidular e morfologia celular semelhante à análise histológica (Cheng, et al., 2011).

Na verdade, a partir destas imagens, torna-se possível observar as características nucleares, nomeadamente, irregularidades, o que permite diferenciar uma mucosa com CEC de uma mucosa normal (Masthan, et al., 2012; Cheng, et al., 2011).

Desta forma, esta técnica permite a visualização de alterações sanguíneas que possam ocorrer na cavidade oral. Efectivamente, esta pode ser utilizada para acompanhar a evolução das lesões na mucosa oral, como também, detectar sinais de progressão. Em comparação com a técnica Azul de Toluidina, torna-se mais complexa e mais dispendiosa. Contudo, é um sistema fundamental na ajuda da determinação da área a biopsar (Küstner, 2003).

VII.8. Biopsia

Uma biopsia designa-se o processo pela qual se obtém células ou fragmentos de tecido para realização de exame histológico, e consequentemente, conseguir-se efectuar um diagnóstico definitivo. Desta forma, é possível a remoção completa da lesão, através da biopsia por excisão, ou a remoção de um pequeno fragmento da lesão, a partir da realização da biopsia por incisão.

Para procedimentos como biopsias incisionais é imprescindível a utilização de instrumentos de corte, tais como o bisturi, pinça de biopsia ou a agulha de corte, enquanto na biopsia excisional utiliza-se, essencialmente, o bisturi.

É fundamental ter-se em conta que o termo de citologia é distinto de histologia. Assim, citologia é o termo empregue ao exame microscópico das células obtidas a partir da utilização de colorações específicas, aquando a uma biopsia aspirativa, enquanto histologia, refere-se ao exame microscópico de um fragmento de tecido (Santos, et al., 2011).

VII.8.i. Biopsia por Raspagem

A biopsia por raspado não é uma técnica muito utilizada na detecção de lesões pré-cancerosas da mucosa oral (Küstner, 2003). Com esta técnica é possível obter uma amostra completa transepitelial através de uma cureta. (Messadi, et al., 2013; Reboiras-López et al., 2012).

Contudo, a partir da década de 90, começou-se a desenvolver a análise assistida por computador, denominando-se por *OralCDx*. Como já foi referido, anteriormente, esta técnica baseia-se na utilização de uma espécie de escova circular, ao qual se arrasta sobre a lesão, de forma a obter-se uma combinação alterada da morfologia celular, bem como da sua queratinização, sugerindo, deste modo, a presença de displasia ou carcinoma. (Reboiras-López et al., 2012; Küstner, 2003).

Este processo de análise de imagem realiza-se a partir da utilização de um processador destinado a detectar até duas células anormais do epitélio oral existentes dispersas entre as células normais contidas na amostra obtida. De facto, quando se detectam anomalias celulares, é necessário um exame histopatológico com o objectivo de se avaliar a arquitectura da lesão.

Assim, a presença de resultados positivos é indicativo para se realizar biopsia cirúrgica. Efectivamente, esta técnica apresenta muita sensibilidade e especificidade, e para além disso, é uma técnica de diagnóstico capaz de ser realizável em consultório dentário, uma

vez que não provoca hemorragia, não é necessário anestesia, fácil de realizar e permite detectar evidências morfológicas quer em processos patológicos benignos, quer malignos. Por isso, é fundamental ter-se em conta para a necessidade de realizar biopsia cirúrgica, sempre que há suspeita de lesão maligna (Küstner, 2003).

VII.8.ii. Biopsia Aspirativa

A biopsia aspirativa é realizada quando se pretende obter material celular, com localização profunda, cujo principal instrumento de trabalho é uma agulha fina (Figura 16). Na verdade, é uma técnica para um diagnóstico rápido de CEC ou lesões pré-cancerosas, ou sobretudo, útil quando não nos permite a realização de uma biopsia incisional ou excisional em casos em que não há uma lesão da mucosa, mas sim conteúdo líquido, como por exemplo um nódulo cervical (Küstner, 2003; Santos et al., 2011).

Efectivamente, esta apresenta bastantes vantagens, uma vez que é uma técnica simples de executar, segura, económica, bem tolerada, indolor e com capacidade de ser realizável em ambulatório.

Contudo, é de ressaltar que, a biopsia cirúrgica não deixa de apresentar uma qualidade superior a esta (Küstner, 2003).

VII.8.iii. Biopsia Cirúrgica

Uma das ferramentas mais importantes para diagnosticar cancro oral é a realização de biopsia sob anestesia local, realizada quer em ambiente clínico, quer numa sala cirúrgica, acompanhada de exame histopatológico. Efectivamente, a biopsia é fundamental para a consulta do paciente, como também, para se poder planear a cirurgia. Geralmente, a biopsia é realizada numa fase pré-operatória, com o objectivo de poder confirmar o diagnóstico e o plano de tratamento do paciente (Wang, et al., 2010).

Na verdade, a biopsia é um procedimento de diagnóstico baseado na obtenção de um fragmento de tecido vivo, com posterior exame microscópico do mesmo. Esta pode considerar-se uma prova de diagnóstico de excelência para lesões pré-malignas e

malignas da cavidade oral (Küstner, 2003). Contudo, as biopsias devem apresentar um conjunto de princípios aos quais se devem seguir:

PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS DAS BIOPSIAS
Amostra representativa da lesão
Incluir margem adequada de tecido normal
Não deve incluir tecido necrótico
A área a realizar a biopsia pode ser incluída facilmente na área cirúrgica sem comprometimento estético.
Evitar técnicas cirúrgicas plásticas sem que esteja assegurado que as margens cirúrgicas estejam livres de patologia oncológica.

Tabela III: Princípios fundamentais das biopsias. (Santos, et al., 2011).

Antes da realização da biopsia, é fundamental anestesiar a área onde existe a lesão, sendo a anestesia local a de eleição. A anestesia regional pode ser executada, embora, o efeito da adrenalina acaba por ser perdido (Figura 17). De facto, a biopsia deve ser planeada antes da fase da anestesia, para minimizar o risco de dano nas estruturas adjacentes (vasos e nervos). Assim, as incisões devem ser realizadas paralelamente à zona esperada, como por exemplo, no palato, estas devem ser numa direcção antero-posterior (Oliver, et al., 2004).

Relativamente às biopsias, estas dividem-se em dois tipos, nomeadamente, a biopsia excisional e incisional. A biopsia excisional é realizada quando a lesão apresenta um tamanho inferior a 1cm, enquanto, a biopsia incisional é efectuada quando a lesão tem mais de um 1cm. Contudo, se existirem várias lesões ou a lesão apresentar um tamanho considerável, deve-se proceder à tomada de várias amostras (Küstner, 2003). Desta forma, o tipo de biopsia depende do tamanho da lesão, localização, capacidade de tratamento da doença e potencial tratamento oncológico multidisciplinar (Santos, et al., 2011).

Normalmente, torna-se difícil saber qual é a área mais apropriada para realizar a biopsia. Por isso, pode ser fundamental recorrer-se às colorações, como o Azul de Toluidina ou a solução de Lugol para demarcar o tecido a biopsar (Küstner, 2003).

Depois de recolhida a amostra, é importante garantir que esta é colocada num recipiente com um fixador (formol a 10%), e este deve apresentar um volume, de pelo menos, 20 vezes superior ao da amostra. É fundamental este passo, uma vez que depois de recolhida a amostra, os tecidos entram em autólise, o que torna, posteriormente, indecifrável histologicamente (Oliver et al., 2004; Santos, et al., 2011).

Por fim, é imprescindível que a amostra vá acompanhada do nome do paciente, data de nascimento, data e local da biopsia, a descrição da lesão suspeita e possível diagnóstico. É importante informar se existe alguma relação entre a lesão e outros factores (como restaurações, medicamentos, entre outros), apresentar uma história clínica detalhada, incluindo alterações sanguíneas, doença infecto-contagiosas, bem como o consumo de tabaco ou álcool (Oliver, et al., 2004).

VII.9. Biomarcadores Salivares

A saliva é constituída por proteínas, ácidos nucleicos, eletrólitos, hormonas, que têm origem em variadas fontes locais e sistémicas. Na verdade, as suas propriedades físico-químicas abarcam funções importantes na saúde oral, nomeadamente, na digestão alimentar, na actividade antimicrobiana, bem como, na manutenção da integridade dentária, sendo um dos exemplos mais perceptível, a xerostomia. De facto, esta doença é gerada por uma disfunção das glândulas salivares, que causa a diminuição/ausência da secreção salivar, proporcionando conseqüentemente, um aumento excessivo de cáries dentárias e mucosite (inflamação das mucosas) (Gao, et al., 2009).

Nos últimos anos, tem-se vindo a realizar um conjunto de descobertas em prol do interesse sob o uso da saliva para diagnóstico de cancro oral, nomeadamente para o CEC (Brinkmann, et al., 2011). Efectivamente, a saliva é um fluido biológico informativo, nomeadamente, útil para o diagnóstico, prognóstico, como também, para o tratamento pós-vigilância de pacientes com cancro oral ou outras patologias. De facto, 60% do proteoma salivar é composto por albuminas e amílase salivar, sendo este proteoma fundamental para ajudar na identificação de biomarcadores específicos para cada doença (Sivadasan, et al., 2015). De acordo com National Institute of Health (NIH), um biomarcador é uma característica que é medida e avaliada objectivamente como um

indicador de um processo biológico normal, um processo patogénico ou uma resposta farmacêutica para uma intervenção terapêutica. Este deve ser verificado antes de se poder utilizar num ensaio clínico e permite avaliar um determinado risco na saúde (Yakob, et al., 2014).

Efectivamente, o seu uso como fonte de biomarcadores, é uma técnica de diagnóstico não invasivo, fácil de obter e bem tolerado pelos pacientes (Gao, et al., 2009).

De facto, o desenvolvimento de CEC é acompanhado de alterações genéticas e nos genes responsáveis pelo crescimento celular não controlado. A heterogeneidade celular e molecular do CEC e o envolvimento de um elevado número de genes na carcinogénese oral permite realçar a importância de se investigar as mudanças da expressão genética. Na verdade, a análise das proteínas salivares de pacientes com CEC é importante para se poder verificar potenciais biomarcadores, uma vez que a saliva é uma forma acessível de diagnóstico em comparação com as biopsias (Hu, et al., 2008).

Cada vez mais, o diagnóstico de CEC é realizado tardiamente, e já em estágio avançado, e este facto contribui para a baixa taxa de sobrevivência aos 5 anos. Desta forma, existem opções de diagnóstico, como a biopsia, as colorações de tecido vital e citologia exfoliativa. Contudo, estas são aplicáveis a pequenos grupos de pacientes e têm algumas limitações. Assim, a utilização de biomarcadores salivares tem vindo a facilitar o diagnóstico para detectar CEC, e vários estudos têm dado relevância aos biomarcadores, no sentido de ser acessível e com valor de elevado poder discriminatório para algumas patologias (Brinkmann, et al., 2011).

De acordo com um estudo realizado por Sivadasan, et al. (2015), em que foram avaliadas 3449 proteínas salivares, destacaram-se 139 proteínas associadas a processos biológicos. Um exemplo é a proteína CD44 que está envolvida no crescimento de tumores e metástases, como também implicada como marcador de células estaminais no cancro da cabeça e pescoço, no CEC, cuja associação é de mau prognóstico. A TNC é uma proteína da matriz extracelular com capacidade de actuar no crescimento, invasão e actividades que promovem a angiogénese, característica típica de células malignas.

De facto, inúmeras proteínas salivares têm sido referidas como reguladoras na carcinogénese, como também em fases precoces da doença. Deste modo, a matriz extracelular é um dos componentes que faz parte do ambiente de um tumor e exerce capacidade na progressão do mesmo. Vários membros da família do colagénio, como por exemplo, (COL1A1, COL1A2, COL4A2, COL6A1), fibronectina 1 (FN1) e de metaloproteinases de matriz 1 (MMP1), são conhecidos por estarem relacionados com o cancro oral (Sivadasan, et al., 2015).

Outro estudo de Elashoff, et al. (2012), defende, também, que os biomarcadores estão associados ao cancro oral. Efectivamente, os biomarcadores salivares apresentam uma alta sensibilidade, especificidade (respectivamente, 89%, 78%), contudo, baixo custo (Brinkmann, et al., 2011; Elashoff, et al., 2012). Estas vantagens fazem apoiar o seu uso para fins de rastreio em indivíduos considerados de alto risco e para o acompanhamento de pacientes com os primeiros sintomas de doença (Elashoff, et al., 2012; Yakob, et al., 2014). Contudo, não existem, actualmente, marcadores de diagnóstico inicial que sejam, de facto, fiáveis.

Além disso, os biomarcadores salivares podem, perfeitamente, ser utilizados entre biopsias para auxiliar no acompanhamento do estado da doença, em casos de displasia (Yakob, et al., 2014).

De facto, desde 2007 que a tecnologia tem vindo a permitir aos investigadores desenvolver um sistema de nanotecnologia com base num biossensor eletroquímico capaz de identificar biomarcadores salivares. Na verdade, este sistema designa-se de teste oral fluído nanossensor (OFNASET), e caracteriza-se pela sua fácil utilização, como também, pela sua rapidez em detectar proteínas salivares e ácidos nucleicos na determinação de várias doenças. Efectivamente, este pode ser utilizado em consultório médico, com o objectivo de se conseguir rapidamente os resultados de um rastreio de uma patologia (Yakob, et al., 2014).

Este sistema tem sido demonstrado com base em proteínas e ARN para se perceber a relação de biomarcadores salivares com o cancro oral. Na verdade, este baseia-se em sensores de ligação para ARN ou proteínas salivares, ou seja, é um sistema que envolve

a captura de oligonucleotídeos e a detecção de anticorpos que se ligam ao ARN ou a antigénios presentes na saliva (Gau, et al., 2007).

No estudo realizado por Gau, et al. (2007), em que foram utilizados biomarcadores de proteoma salivar, (tioredoxina e IL-8), e do ARNm (gene SAT, gene ODZ, IL-8 e IL-1b), estes apresentaram capacidade para detectar casos de cancro oral com alta sensibilidade e especificidade

Outro avanço conquistado foi o mais recente teste salivar de diagnóstico de cancro oral comercializado neste mesmo ano de 2015, designado de Salimark™ CEC, cujos estudos independentes obtiveram uma validação clínica rigorosa pelo NCI, com o objectivo de ajudar na identificação/detecção precoce de lesões potencialmente malignas (Figura 18). Na verdade, este teste é composto por um *kit* de colheita de amostra de saliva, sendo consequentemente, esta enviada para laboratório no mesmo dia, através de um serviço nocturno pré-pago, para realização de ensaios clínicos. Posteriormente, os resultados são disponibilizados ao médico que acompanha o paciente, por via electrónica, num prazo de dois dias (PeriRx, 2015).

Efectivamente, para a recolha salivar é fundamental a realização de um exame oral completo. Se durante o exame intra-oral se identificar uma lesão potencialmente maligna, deve-se dialogar com o paciente para a importância da realização deste teste, realçando o objectivo de se quantificar o risco salivar. Se o paciente autorizar a realização do mesmo, pede-se-lhe para enxaguar a boca, e posteriormente, recolhe-se 2cc de saliva (sem especturação) para um tubo de recolha especializado, que de seguida deve ser agitado até a saliva obter uma tonalidade amarelo. De seguida, é fundamental identificar a amostra com uma etiqueta com um código de barras que é fornecido, com a respectiva identificação (nome do paciente e a sua data de nascimento), para que, posteriormente, seja possível registar a informação na própria página de internet, e assim, se conseguir obter o formulário de requisição. No fim coloca-se o tubo num saco de risco biológico juntamente com o formulário num envelope e envia-se para o endereço que é facultado.

Com base na determinação do grau de risco é fornecido um relatório para o respectivo médico. Se este for de alto risco é necessário a realização de biopsia. Por outro lado, se

for de baixo risco aconselha-se um plano de acompanhamento para se solucionar a situação. Por fim, se o resultado do teste for de risco moderado, aconselha-se a obtenção da opinião de um segundo especialista (PeriRx, 2015).

Apesar de, este teste ter acessibilidade e fácil uso, é imprescindível a realização de um exame extra-oral e intra-oral completo, para que se possa detectar eficazmente uma possível lesão suspeita.

Assim, estes testes permitem detectar determinados marcadores salivares, cuja relação é dependente do risco de desenvolver cancro oral. Todavia, nunca devemos desprezar a realização de um bom exame oral, bem como a realização de biopsia para a determinação do diagnóstico definitivo, uma vez que, estes continuam a ser a base da medicina oral.

CONCLUSÃO

O cancro oral é, de facto, um problema da saúde oral pública em todo o mundo. Efectivamente, o CEC é o sexto tipo de cancro mais comum em todo o mundo, acompanhada de elevadas taxas de mortalidade, devido às dificuldades na detecção numa fase precoce. A taxa de sobrevivência aos 5 anos é menor do que nos outros tipos de cancro, nomeadamente, associado ao estadiamento III e IV.

A etiopatogenia do CEC encontra-se associada, principalmente, ao estilo de vida, como por exemplo, o consumo de tabaco e álcool. Por outro lado, existem outros factores de risco associados, como antecedentes familiares, hábitos alimentares, infecção pelo vírus HPV, má higiene oral, exposição solar, trauma local crónico e predisposição genética.

De facto, existe um grande benefício em realizar um rastreio de cancro oral em pacientes de alto risco, a fim de detectar lesões malignas e/ou lesões potencialmente malignas. Contudo, o diagnóstico diferencial não pode ser unicamente baseado na inspecção visual. Por isso, existem dispositivos de diagnóstico às quais permitem a sua detecção, mas sempre com a posterior utilização de um exame histopatológico, para que seja permitida a confirmação definitiva, uma vez que nem todos são 100% fiáveis.

Assim, de acordo com a revisão bibliográfica realizada, com base em artigos científicos, permitiu realçar as seguintes conclusões:

- Os resultados com *OralCDx* sugerem que se trata de um método fiável de detecção de anomalias epiteliais, enquanto a citologia exfoliativa permite a quantificação de parâmetros celulares (para a população de alto risco). Além disso, apresenta alta sensibilidade e especificidade para detectar alterações displásicas com alto risco. Contudo, para lesões de baixo risco esta técnica apresenta menor precisão.

- Quanto à aplicação da solução de Azul de Toluidina ou de Lugol não podem substituir o exame clínico, mas quando utilizadas, devem ser junto com a anamnese, uma vez que ambos permitem completar a história clínica do paciente. Actualmente, a solução de Lugol não é uma técnica utilizada na prática clínica, porém a solução de Azul de

Toluidina apresenta-se como sendo uma técnica simples e barata. Todavia, apresenta bastantes falsos-positivos, como também, a existência de uma interpretação subjectiva, que consequentemente pode induzir em erro o nosso diagnóstico.

- Em relação à técnica de quimiluminescência existem dois sistemas: *ViziLite* e *MicroLux*. Na verdade, o sistema *ViziLite* permite uma luz visível quimiluminescente azul/branca, e o sistema *MicroLux* apresenta uma fonte de luz operada por bateria. Para além disso, existe um outro sistema *ViziLite Plus*, mais completo uma vez que vem acompanhado de solução de Toluidina para marcar determinadas zonas que aparecem com uma tonalidade aceto-branca (em zonas que se aparecem alteradas). Assim, perante os estudos realizados, nenhum conseguiu ainda provar que estes sistemas podem auxiliar na distinção de zonas displásicas ou cancro de lesões benignas. Desta forma, a técnica de quimiluminescência apresenta alta sensibilidade, mais baixa especificidade, mas com valores mais baixos que os sistemas de autofluorescência.

- A Autofluorescência tecidual ajuda a diferenciar características metabólicas entre os tecidos. Entre esta técnica existem dois sistemas: *VELscope* e o *Identafi 3000*. Na verdade, o *VELscope* permite a identificação das margens ideais para a excisão cirúrgica, através um uma luz azul. Contudo, abarca altos falsos-positivos, uma vez que apresenta alguma dúvida quanto à presença de displasia em fases mais iniciais. De todos os dispositivos o *Identafi 3000* tem como vantagens a luz verde-âmbar que exalta a queratinização das lesões, bem como a vascularização das mesmas, tornando-as maiores e mais visíveis. Por outro lado, é um sistema que pode ser colocado na cavidade oral mais facilmente, pelo seu reduzido tamanho. Desta forma, o mecanismo de autofluorescência apresenta alta sensibilidade, mas baixa especificidade e altos falsos-positivos.

- A microscopia oral directa pode usar-se para selecção da zona a biopsar. Contudo, apresenta o inconveniente da complexidade da técnica e o seu alto custo, para além de não apresentar alta aplicabilidade na prática clínica.

- As biópsias por aspiração permitem obter amostras de conteúdo citológico, como por exemplo, para tumores das glândulas salivares maiores ou quistos. Efectivamente, esta técnica é utilizada quando não há evidência de lesões orais, não sendo possível a

realização de biopsia. Por outro lado, a biopsia por raspagem foi ultrapassada pela evolução tecnológica do sistema *OralCDx*.

- Perante a identificação das margens de uma possível lesão maligna com o auxílio dos métodos referidos, torna-se imprescindível a realização de biópsia cirúrgica, seja incisional ou excisional, dependendo das características da lesão, localização, capacidade de tratamento e potencial tratamento oncológico. Desta forma, torna-se uma das formas de diagnóstico mais utilizado e com maior eficácia na determinação do diagnóstico definitivo, para consequentemente se poder estabelecer o estadiamento patológico, e por fim, um plano de tratamento.

- A utilização de biomarcadores salivares para o diagnóstico de cancro oral, ganha cada vez mais impacto. As numerosas vantagens deste dispositivo, como, por exemplo, os baixos custos, alta sensibilidade, boa tolerância e facilidade na utilização, fazem deste sistema um método de diagnóstico útil a longo prazo. Contudo, ainda são necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia na detecção de lesões potencialmente malignas, uma vez que se os resultados dos testes podem apresentar-se inconclusivos.

Assim, apesar do desenvolvimento de novas técnicas e dispositivos de diagnóstico, a história clínica, o exame clínico e o exame histopatológico continuam a ser fundamentais para a detecção de lesões potencialmente malignas e/ou lesões malignas, não devendo, deste modo, ser desprezível em qualquer momento da consulta. Porém, a combinação das técnicas mencionadas com exame clínico e a realização de biopsia, pode ser compatível com a eficácia e assim, efectuar-se um diagnóstico correcto.

De facto, o médico dentista torna-se um elemento fundamental na detecção precoce de cancro oral. Esta é possível através de uma história clínica detalhada acompanhada de uma exploração física da cavidade oral e da região cervical. Para a sua confirmação é fundamental a realização de biopsia cirúrgica da lesão intra-oral, ou em casos de suspeita da presença de um gânglio cervical com metástases, realizar a biopsia aspirativa. Contudo, se for necessário avaliar com mais precisão a extensão do tumor, é aconselhada a realização de exames complementares radiográfico. Após a realização do diagnóstico e estudada a extensão tumoral é fundamental classificar a mesma de acordo com a

classificação TNM para posteriormente se poder realizar um plano de tratamento e, caso seja necessário referenciar o paciente para uma equipa multidisciplinar.

Em suma, a implementação de medidas de prevenção e diagnóstico precoce só são passíveis de ser realizadas se os profissionais de saúde actuarem eficazmente, pois o conhecimento à cerca desta vertente por parte dos médicos de família, pode facilitar, posteriormente, o trabalho dos Médicos Dentistas, uma vez que:

- O Médico Dentista é muitas vezes o profissional de saúde que os doentes mais visitam.

- O Médico Dentista é o profissional de saúde com mais experiência para inspecção da cavidade oral.

- O Médico Dentista possui o equipamento necessário para a realização de um exame intra-oral adequado.

- O Médico Dentista tem de ser aquele que deverá actuar como 1ª linha no diagnóstico precoce.

Desta forma, torna-se necessário sensibilizar os profissionais de saúde a participar em projectos e programas para a prevenção do cancro oral.

BIBLIOGRAFIA

1. Abreu, M. A., Silva, O. M., Pimentel, D. R. N., *et al.* (2006). Actinic cheilitis adjacent to squamous carcinoma of the lips as an indicator of prognosis. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 72(6), pp. 767-771.
2. Agrawal, M. G., Agrawal, S. M. & Kambalimath, D. H. (2011). Non-Hodgkins lymphoma of maxilla: A rare entity. *National Journal of Maxillofacial Surgery*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3343395/>>. [Consultado em 21.03.2015].
3. Ahmed, H. G. (2013). Aetiology of oral cancer in the Sudan. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 4(2), pp. 1-10.
4. Albuquerque, R. P., López-López, J., Jané-Salas, E., *et al.* (2012). A pioneering epidemiological study investigating the incidence of squamous cell carcinoma of tongue in a Portuguese population. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 17(4), pp. 550-554.
5. Alves, C., Netto, F.O.G., Sousa, S.F., *et al.* (2011). Carcinoma de Células Escamosas de Boca: Relação entre Graduação Histopatológica e Características Clínicas da Neoplasia. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, João Pessoa*, 11(4), pp. 485-489.
6. Anaya-Saavedra, G., Ramírez-Amador, V. & Irigoyen-Camacho, M. E., *et al.* (2008). High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. *Archives of Medical Research*, 39(2), pp. 189-197.
7. Awan, K. H., Morgan, P. R. & Warnakulasuriya, S. (2015). Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders-a clinicopathological evaluation. *Clinical Oral Investigations*, 19(2), pp. 1-6.

8. Bektas-Kayhan, K., Karagoz, G., Kesimili, M. C., *et al.* (2014). Carcinoma of the tongue: a case-control study on etiologic factors and dental trauma. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention*, 15(5), pp. 2225-2229.
9. Bhatia, N., Lalla, Y., Vu, An N., *et al.* (2013). Advances in optical adjunctive AIDS for visualisation and detection of oral malignant and potentially malignant lesions. *International Journal of Dentistry*. [Em linha]. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/194029>>. [Consultado em 21.03.2015].
10. Bhatia, N., Matias, M. A. & Farah, C. S. (2014). Assessment of a decision making protocol to improve the efficacy of VELscope™ in general dental practice: a prospective evaluation. *Oral Oncology*, 50(10), pp. 1012-1019.
11. Brener, S., Jeunon, F.A., Barbosa, A. A., *et al.* (2007). Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. *Revista Brasileira de Cancerologia*; 53(1), pp. 63-69.
12. Brennan, P., Lewis, S., Hashibe, M., *et al.* (2004). Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, 159(1), pp. 1-16.
13. Brinkmann, O., Kastratovic, D. A., Dimitrijevic, M. V. *et al.* (2011). Oral squamous cell carcinoma detection by salivary biomarkers in a Serbian population. *Oral Oncology*, 47(1), pp. 51-55.
14. Bunn, B. K., Carvalho, M. V., Louw, M., Vargas, P. A. *et al.* (2013). Microscopic diversity in oral Kaposi sarcoma. *Oral and Maxillofacial Pathology*, 115(2), pp. 241-248.
15. Burt, B. A. (2005). Concepts of risk in dental public health. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 33(4), pp. 240-247.

16. Carnelio, S., Rodrigues, G. S., Shenoy, R., *et al.* (2011). A brief review of common oral premalignant lesions with emphasis on their management and cancer prevention. *Indian Journal Surgery*, 73(4), pp. 256-261.
17. Casparis, S., Borm, J.M., Tomic, M.A., *et al.* (2014). Transepithelial Brush Biopsy - Oral CDx® - A Noninvasive Method for the Early Detection of Precancerous and Cancerous Lesions. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(2), pp. 222-226.
18. Chen, A. C., Damian, D. L. & Halliday, G. M. (2014). Oral and systemic photoprotection. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 30(2-3), pp. 102-111.
19. Cheng, Yi-Shing L. & Wright, J. (2011). Advances in Diagnostic Adjuncts for Oral Squamous Cell Carcinoma. *The Open Pathology Journal*, 5(1), pp. 3-7.
20. Cohan, D. M., Popat, S., Kaplan, S. E., *et al.* (2009). Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Current Opinion Otolaryngology & Head Neck Surgery*, 17(2), pp. 88-94.
21. Daniel, F. I., Granato, R., Grando, L.J., *et al.* (2006). Carcinoma de células escamosas em rebordo alveolar inferior: diagnóstico e tratamento odontológico de suporte. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 42(4), pp. 279-283.
22. De Bruin, G. P. & Stefan, D. C. (2013). Children with kaposi sarcoma in two southern african hospitals: clinical presentation, management, and outcome. *Journal of Tropical Medicine*. [Em linha]. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/213490>>. [Consultado em 22.04.2015].
23. Dedivitis, R.A., França, C.M., Mafra, A.C.B., *et al.* (2004). Características clínicoepidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Revista Brasileira Otorrinolaringologia*, 70(1), pp. 35-40.

24. Denmat (2015). Vizilite Tblue. [Em linha]. Disponível em <http://www.denmat.com/Vizilite_TBblue>. [Consultado em 25.06.2015].
25. Domingo, S.T., Bagán, J.V., Jiménez, Y., *et al.* (2008). Benign tumors of the oral mucosa: A study of 300 patients. *Medicina Oral, Patología Oral & Cirugía Bucal*, 13(3), pp. 161-166.
26. Edge, S.B., Byrd, D.R., Compton, C.C., *et al.* (2010). *AJCC Cancer Staging Manual*, 6^a Edição. Editora Springer, pp. 24-25.
27. Elashoff, D., Zhou, H., Reiss, J., *et al.* (2012). Prevalidation of salivary biomarkers for oral cancer detection. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, 21(4), pp. 664-72.
28. Epstein, J. B. & Güneri, P. (2009). The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. *Current Opinion Otolaryngology & Head Neck Surgery*, 17(2), pp. 79-87.
29. Farah, C. S., Simanovic, B. & Dost, F. (2014). Oral cancer in Australia 1982-2008: a growing need for opportunistic screening and prevention. *Australian Dental Journal*, 59(3), pp. 349-539.
30. Fatahzadeh, M. & Schwartz, R. A. (2013). Oral Kaposi's sarcoma: a review and update. *International Journal Dermatology*, 52(6), pp. 666-672.
31. Fedele, S. (2009). Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head & Neck Oncology*, 1(1), pp. 1-6.
32. Ferlay, J., Steliarova, F.E., Lortel, T.J., *et al.* (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49(6), pp. 1374-1403.

33. Ferraro, C. T. L., Canedo, N. H.S., Paula de Oliveira, S., *et al.* (2011). HPV oral infection and proliferative epithelial associated lesions. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 47(4), pp. 451-459.
34. Foulkes, M. (2013). Oral cancer: risk factors, treatment and nursing care. *Nursing Standard*, 28(8), pp. 49-57.
35. Freitas, M. D., García, A. G., Abelleira, A. C., *et al.* (2004). Aplicaciones de la citología exfoliativa en el diagnóstico. *Medicina Oral*, 9(1), pp. 355-361.
36. Gao, K., Zhou, H., Zhang, L., *et al.* (2009). Systemic disease-induced salivary biomarker profiles in mouse models of melanoma and non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 4(6), pp. 1-10.
37. Gau, V. & Wong, D. (2007). Oral fluid nanosensor test (OFNASET) with advanced electrochemical-based molecular analysis platform. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098(1), pp. 401-410.
38. Gellrich, N. C., Handschel, J., Holtmann, H. *et al.* (2015). Oral Cancer Malnutrition Impacts Weight and Quality of Life. *Nutrients*, 7(4), pp. 2145-2160.
39. Geum, D. H., Young, C.R., Sang, Y.Y., *et al.* (2013). The impact factors on 5-year survival rate in patients operated with oral cancer. *Journal Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 39(5), pp. 207-216.
40. Gildener-Leapman, N., Ferris, R. L. & Bauman, J. E. (2013). Promising systemic immunotherapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 49(12), pp. 1089-1096.
41. Heck, J. E., Berthiller, J., Vaccarella, S., *et al.* (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.

42. Herrero, R., Castellsagué, X., Pawlita, M., *et al.* (2003). Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of National Cancer Institute*, 95(23), pp. 1772-1783.

43. Hu, S., Arellano, M., Boontheung, P., *et al.* (2008). Salivary proteomics for oral cancer biomarker discovery. *Clinical Cancer Research*, 14(19), pp. 6246-6252.

44. Instituto Nacional de Câncer (INCA). [Em linha]. Disponível em <<http://www1.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf>>. [Consultado em 21.03.2015].

45. International Agency for Research on Cancer (IARC). [Em linha]. Disponível em <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. [Consultado em 25.05.2015].

46. Johnson, N. (2001). Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *Journal of Dental Education*, 65(4), pp. 328-339.

47. Kazanowska, K., Hałoń, A. & Radwan-Oczko, M. (2014). The role and application of exfoliative cytology in the diagnosis of oral mucosa pathology - contemporary knowledge with review of the literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 23(2), pp. 299-305.

48. Kreppel, M., Eicha, H.T., Bler, A., *et al.* (2010). Prognostic value of the sixth edition of the UICC's TNM classification and stage grouping for oral cancer. *Journal of Surgery Oncology*, 102(5), pp. 443-449.

49. Kreppel, M., Amir Manawi, N. N., Scheer, M., *et al.* (2015). Prognostic quality of the Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification, 7th edition, for cancer of the maxillary sinus. *Head & Neck*, 37(3), pp. 400-406.

50. Küstner, C.E. et al. (2003). Exploración clínica y procedimientos diagnósticos en el precáncer oral. *In: Bascones, A., Seoane, J. M., Aguado A., et al. Cancer y precáncer oral - bases clínico-quirúrgicas y moleculares*. Madrid, Avances Medico-Dentales, pp. 91-109.
51. Salas, E. J. (2010). Precáncer oral. *In: Küstner E. C. & López-López J. Esquemas de medicina bucal*. Barcelona, Publicaciones i Ediciones de la Universitat de Barcelona, pp. 127-132.
52. Lane, P., Lam, S., Follen, M. et al. (2012). Oral fluorescence imaging using 405-nm excitation, aiding the discrimination of cancers and precancers by identifying changes in collagen and elastic breakdown and neovascularization in the underlying stroma. *Gender Medicine*, 9(1s), pp. S79-S82.
53. Leme, C., Raposo, L.S., Ruiz, T.M., et al. (2010). Análise dos genes *gstm1* e *gstt1* em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Revista da Associação Médica Brasileira*; 56(3), pp. 299-303.
54. Li, Q., Prince, M. E. & Moyer, J. S. (2015). Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 51(4), pp. 299-304.
55. Lin, W. J., Jiang, R. S., Wu, S. H., et al. (2011). Smoking, alcohol, and betel quid and oral cancer: a prospective cohort study. *Journal of Oncology*. [Em linha]. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/213490>>. [Consultado em 22.04.2015].
56. Losi-Guembarovski, R., Menezes, R.P., Poliseli, F., et al. (2009). Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 25(2), pp. 393-400.
57. Machado, J., Reis, P. P., Zhang, T., et al. (2010). Low prevalence of human papillomavirus in oral cavity carcinomas. *Head & Neck Oncology*, 2(1), pp. 1-6.

58. Majchrzak, E., Szybiak, B., Wegner, A., *et al.* (2014). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radiology Oncology*, 48(1), pp. 1-10.
59. Martins, R. B., Giovani, E.M. & Villalba, H. (2008). Lesions considered malignant that affect the mouth. *Revista do Instituto Ciências da Saúde*, 26(4), pp. 467-476.
60. Masthan, K. M., Babu, N. A., Dash, K. C. *et al.* (2012). Advanced diagnostic aids in oral cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(8), pp. 3573-3576.
61. McGurk, M., Chan, C., Jones, J., *et al.* (2005). Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(4), pp. 281-284.
62. Mehrotra, R. & Gupta, D. K. (2011). Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head & Neck Oncology*, 3(33), pp. 1-8.
63. Mendonça, E. F., Sousa, T. O. & Estrela, C. (2013). Non-Hodgkin lymphoma in the periapical region of a mandibular canine. *Journal of Endodontics*, 39(6), pp. 839-42.
64. Messadi, D. V. (2013). Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Internatinal Journal of Oral Science*, 5(2), pp. 59-65.
65. Miller, C. S. & Johnstone, B. M. (2001). Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology*, 91(6), pp. 622-635.
66. Monteiro, L.S., Bento, M.J., Antunes, L., *et al.* (2012). Fatores de prognóstico em neoplasias malignas de glândulas salivares. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia MaxiloFacial*, 53(4), pp. 199-205.

67. Monteiro, L.S., Bento, M.J., Antunes, L., *et al.* (2013). Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(4), pp. 345-351.
68. Monteiro, L. S., Warnakulasuriya, S., Cadilhe, S., *et al.* (2015). Oral cancer awareness and knowledge among residents in the Oporto city, Portugal. *Journal Investigative and Clinical Dentistry*. [Em linha]. [Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jicd.12158/pdf>>. [Consultado em 26.06.2015].
69. Mortazavi, H., Baharvand, M. & Mehdipour, M. (2014). Oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dent Prospects*, 8(1), pp. 6-14.
70. National Cancer Institute (NCI). [Em linha]. Disponível em <<http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer>>. [Consultado em 23.02.2015].
71. Nelke, K. H., Lysenko, L., Leszczyszyn, J., *et al.* (2013). Human papillomavirus and its influence on head and neck cancer predisposition. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 67(1), pp. 610-616.
72. Neville, B. W. & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA: A Cancer Journal of Clinicians*, 52(4), pp. 195-215.
73. Oliver, R. J., Sloan, P. & Pemberton, M. N. (2004). Oral biopsies: methods and applications. *British Dental Journal*, 196(6), pp. 329-333.
74. Pallagatti, S., Sheikh, S., Aggarwal, A., *et al.* (2013). Toluidine blue staining as an adjunctive tool for early diagnosis of dysplastic changes in the oral mucosa. *Journal of Clinical Experimental Dentistry*, 5(4), pp. 187-191.

75. Patel, S. G. & Lydiatt, W. M. (2008). Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical? *Journal of Surgery Oncology*, 97(8), 653-657.
76. Patil, S., Rao, R. S., Sharath, S., *et al.* (2014). True fibroma of alveolar mucosa. *Case Reports in Dentistry*. [Em linha]. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/904098> [Consultado em 27.04.2015].
77. Pérez-Salcedo, L. & Bascones, A. M. (2010). Tumores benignos de la mucosa oral. *Avances en Odontoestomatología*, 26(1), pp. 11-18.
78. PeriRx® (2015). SaliMark™ OSCC: Oral Cancer Salivary Diagnostic Test. [Em linha]. Disponível em <<http://perirx.com/products/oral-cancer-salivary-diagnostic-test/>>. [Consultado em 27.05.2015].
79. Petersen, P. E. (2008). Oral cancer prevention and control--the approach of the World Health Organization. *Oral Oncology*, 45(4-5), pp. 454-460.
80. Petridou, E., Zavras, A. I., Lefatzis, D., *et al.* (2002). The role of diet and specific micronutrients in the etiology of oral carcinoma. *Cancer*, 94(11), pp. 2981-2988.
81. Petruzzi, M., Lucchese, A., Baldoni, E., *et al.* (2010). Use of Lugol's iodine in oral cancer diagnosis: An overview. *Oral Oncology*, 46(1), pp. 811-813.
82. Pugalagiri, P., Muller, S., Cox, D. P., *et al.* (2013). Lymphangioma-like Kaposi sarcoma of the oral mucosa. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology & Oral Radiology*, 116(1), pp. 84-90.
83. Radoi, L. & Luce, D. (2013). A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 41(2), pp. 97-109; pp. e87-e91.

84. Ramanathan, A., Mahmoud, H. A., Hui, L. P., *et al.* (2014). Oral extranodal non Hodgkin's lymphoma: series of forty two cases in Malaysia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(4), pp. 1633-1637.
85. Reddy, G. S., Rao K. E., Kumar, K. K., *et al.* (2014). Diagnosis of oral cancer: The past and present. *Journal of Orofacial Sciences*, 6(1), pp. 10-16.
86. Reboiras-López, M. D., Pérez-Sayáns, M., Somoza-Martín, J. M., *et al.* (2012). Comparison of the Cytobrush®, dermatological curette and oral CDx® brush test as methods for obtaining samples of RNA for molecular analysis of oral cytology. *Cytopathology*, 23(3), pp. 192-197.
87. Rebolledo, M. C., Harris, J. R., Cantillo O. P., *et al.* (2010) Telangiecticum granuloma in oral cavity. *Avances en Odontoestomatología*, 26(5), pp. 249-253.
88. Roswall, N. & Weiderpass, E. (2015). Alcohol as a risk factor for cancer: existing evidence in a global perspective. *Journal of Preventive Medicine & Public Health*, 48(1), pp. 1-9.
89. Santos, L. & Teixeira, L. (2011). *Oncologia Oral*. Lisboa: Lidel – Edições Técnicas, Lda, pp. 17-22; pp. 27-49; pp. 59-65.
90. Schantz, S. P. & Yu, G. P. (2002). Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Archive of Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 128(3), pp. 268-274.
91. Scully, C. & Petti, S. (2010). Overview of cancer for the healthcare team: aetiopathogenesis and early diagnosis. *Oral Oncology*, 46(6), pp. 402-406.
92. Shine, N., Khasri, M., Fitzgibbon, J., *et al.* (2006). Solitary fibrous tumor of the floor of the mouth: case report and review of the literature. *Ear Nose & Throat Journal*, 85(7), pp. 437-439.

93. Silva, A. P., Caruso, P., Jaguar, G. C., *et al.* (2014). Oral evaluation and procedures performed by dentists in patients admitted to the intensive care unit of a cancer center. *Support Care Cancer*, 22(10), pp. 2645-2650.
94. Sivadasan, P., Gupta, M. K., Sathe, G. J., *et al.* (2015). Human salivary proteome - a resource of potential biomarkers for oral cancer. *Journal of Proteomics*. [Em linha]. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2015.05.039>>. [Consultado em 27.05.2015].
95. Sobin, L., Gospodarowicz, M. & Wittekind, C. (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition*. Edições Wiley-Blackwell, pp. 22-29.
96. Sukpanichnant, S. (2004). Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization classification. *Human Pathology*, 35(2), pp. 224-230
97. Tanaka, T. & Tanaka, M. (2011). Oral carcinogenesis and oral cancer chemoprevention: a review. *Pathology Research International*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108384/>>. [Consultado em 22.03.2015].
98. Van der Waal, R. I., Huijgens, P. C., Van der Valk, P., *et al.* (2005). Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 34(4), pp. 391-395.
99. Van der Waal, I. (2009). Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Medicina Oral, Patología Oral & Cirugía Bucal*, 14(7), pp. e310-314.
100. Van Der Waal, I., De Bree, R., Brakenhoff, R., *et al.* (2011). Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible? *Medicine Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 16(3), pp. e300-305.

101. Van Der Waal, I. (2014). Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Medicine Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 19(4), pp. e386-390.
102. Vargas-Ferreira, F., Nedel, F., Etges, A., *et al.* (2012). Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach. *Brazian Dentistry Journal*, 23(5), pp. 586-590.
103. VELscope (2015). Velscope Vx. [Em linha]. Disponível em <<http://www.velscope.com/>>. [Consultado em 26.06.2015].
104. Vieira, R. A., Minicucci, E. M., Marques, M. E., *et al.* (2012). Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 87(1), pp. 105-114
105. Wang, Y. C., Fang, K. H., Jung, S. M., *et al.* (2010). Excisional biopsy with margin control for oral cancers. *Head & Neck*, 32(11), pp. 1528-1533.
106. Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 45(4-5), pp. 309-316.
107. Webber, C., Gospodarowicz, M., Sobin, L.H., *et al.* (2014). Improving the TNM classification: findings from a 10-year continuous literature review. *International Journal of Cancer*, 135(2), pp. 371-378.
108. World Health Organization (WHO). [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. [Consultado em 23.02.2015].
109. World Health Organization (WHO). [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/cancer/en/>>. [Consultado em 23.02.2015].

110. Yakob, M., Fuentes, L., Wang, M. B., *et al.* (2014). Salivary biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma - current state and recent advances. *Current Oral Health Reports*, 1(2), pp. 133-141.

111. Zini, A., Czerninski, R. & Sgan-Cohen, H. D., (2010). Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(4), pp. 299-305.

112. Zygogianni, A. G., Kyrgias, G., Karakitsos, P., *et al.* (2011). Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head & Neck Oncology*, 3(2), pp. 1-12.

ANEXOS

ANEXO 1 – Figuras referentes à Patologia Benigna e Oncológica



Figura 1: Fibroma na zona antero-lateral da língua (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).



Figura 2: Papiloma na zona da linha média no palato duro (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).



Figura 3: Granuloma piogénico na região palatina entre os dentes 25 e 26 (Cortesia do Dr. Jaime Albericht Mota).



Figura 4: Leucoplasia homogénea na região antero-ventral da língua (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).



Figura 5: Eritroplasia na região posterior esquerda do palato mole (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).



Figura 6: Carcinoma em área de fibrose submucosa oral (Cortesia do Dr. António Mano Azul).



Figura 7: Líquen Plano do tipo reticular na mucosa jugal direita (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso)



Figura 8: Carcinoma Espino-Celular no rebordo alveolar posterior inferior esquerdo (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).

ANEXO 2: Figuras referentes aos Procedimentos de Diagnóstico Precoce

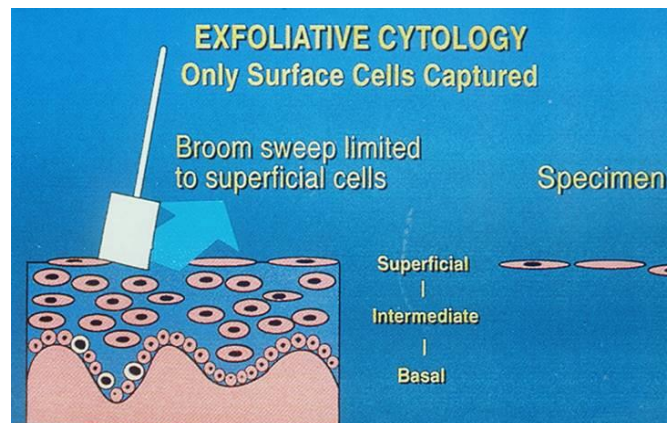


Figura 9: Explicação relativa à aplicação da técnica de Citologia Exfoliativa convencional (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).

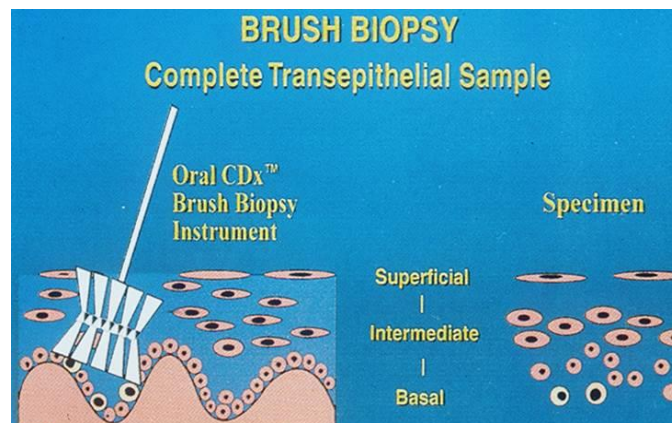


Figura 10: Explicação relativa à aplicação da técnica de “*Brush Biopsy*” (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).



Figura 11: Aplicação do “*Brush Biopsy*” na mucosa jugal esquerda (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).



Figura 12: Material para aplicação da solução de Azul de Toluidina (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).



Figura 13: Material para aplicação do sistema de quimiluminescência *ViziLite Plus*®. (Denmat, 2015)



Figura 14: Aplicação do sistema de autofluorescência *VELscope*®. (VELscope, 2015).



Figura 15: Aplicação do sistema de autofluorescência *Identifi 3000®*, no rebordo alveolar inferior esquerdo, para detecção de lesão suspeita (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).

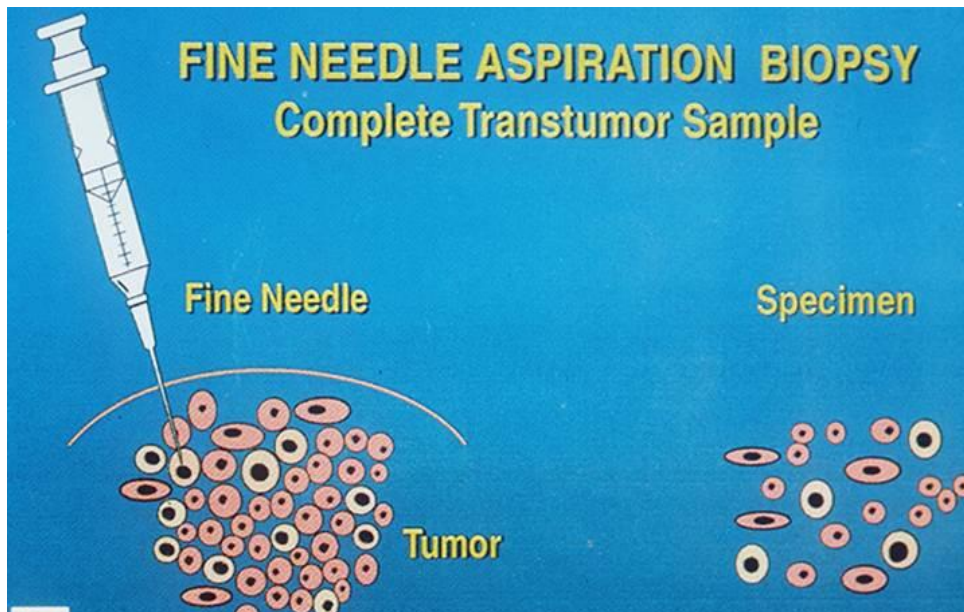


Figura 16: Explicação sobre a aplicação da biopsia aspirativa (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).

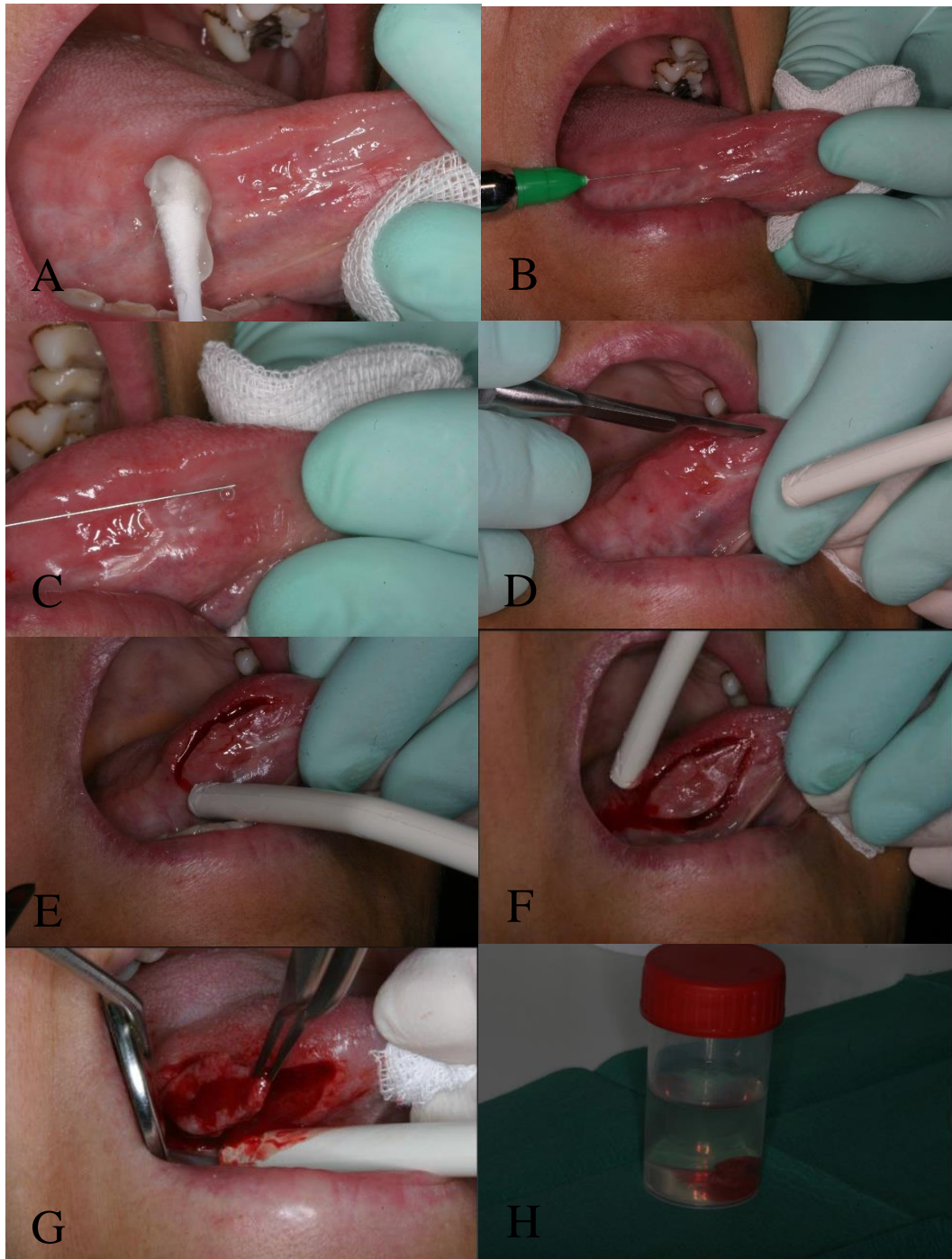


Figura 18: Procedimento para realização de biopsia excisional. A – aplicação de anestesia tópica no bordo lateral direito da língua; B e C – anestesia local com vasoconstritor; D – biopsia excisional com recurso a bisturi; E e F – incisão elíptica; G - remoção do fragmento da lesão suspeita; H – amostra contida num recipiente com formol a 10% (fixador) para posterior análise histológica (Cortesia do Dr. Pedro Trancoso).



Figura 18 – Material para a aplicação do sistema Salimark™ CEC (PeriRx, 2015).