

Cláudia Sofia Brás Rodrigues

Auxiliares Clínicos de Diagnóstico no Rastreio de Cancro Oral

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Cláudia Sofia Brás Rodrigues

Auxiliares Clínicos de Diagnóstico no Rastreio de Cancro Oral

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Cláudia Sofia Brás Rodrigues

Auxiliares Clínicos de Diagnóstico no Rastreio de Cancro Oral

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

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Resumo

O Cancro Oral é um conjunto de neoplasias malignas da cavidade oral que matam milhões de pessoas a cada ano e está classificada como a sexta doença mais fatal em todo o mundo, sendo descrito o carcinoma espinocelular como o mais comum na cavidade oral presente em 90% de todos os Cancros Oraís.

Os principais factores de risco do Cancro Oral descritos na literatura científica são: o tabaco, o álcool, a idade e, mais recentemente, o vírus do papiloma humano (HPV).

As localizações de maior impacto de transformação maligna das neoplasias são o pavimento da boca e a língua.

Nesta medida, as organizações de saúde têm promovido rastreios do Cancro Oral, afim de baixar as taxas de incidência e morte por esta doença. Para a realização do rastreio do Cancro Oral como padrão ouro até a actualidade é realizado a história clínica e exame clínico do paciente, no entanto, recentemente tem-se apostado em outros auxiliares clínicos adjuvantes para além dos convencionais em que o método utilizado na identificação e na diferenciação de lesões potencialmente malignas e lesões malignas é a autofluorescência (VELscope Vx e Identafi 3000 Ultra) ou a quimiluminescência (Orasoptic DK, Microlux/DL e ViziLite Plus with TBlue630 (FDA)), excepto o azul de toluidina que já existia no mercado.

A literatura científica, na sua generalidade, demonstrou que estas tecnologias são controversas quanto à identificação e diferenciação de lesões potencialmente malignas e lesões malignas, e, por outro lado, devem ser manipuladas por profissionais experientes, senão o diagnóstico destas lesões será erróneo. Clinicamente, verificou-se que estas tecnologias tem ajudado o Médico Dentista em conjunto com a inspecção visual (método padrão ouro até a actualidade) para um diagnóstico provisório, no entanto, é necessário ainda confirmar o diagnóstico definitivo histologicamente, realizando para isso uma biópsia.

O Médico Dentista é, provavelmente, o principal profissional de saúde envolvido na identificação destas lesões, por isso, este deve ser o primeiro a realizar o seu rastreio precoce, e, a partir daí preveni-lo, diagnosticá-lo e, quando necessário, encaminhar o paciente rapidamente para o serviço de Oncologia, com o objectivo de curá-lo em estadios iniciais, a partir da cirurgia e/ou radioterapia e prevenir a recidiva ou promover a qualidade de vida do paciente em estadios avançados, a partir da quimioterapia.

Dada a importância de baixar as taxas de incidência e morte do Cancro Oral, é de enorme relevância que as organizações de saúde continuem a investir na formação das populações e profissionais, visto que, estas lesões quando diagnosticadas já se encontram em estadios avançados.

Abstract

The Oral Cancer is a group of malignant neoplasms of the oral cavity that kill millions of people each year and is ranked as the sixth most fatal disease worldwide, being described squamous cell carcinoma as the most common in the oral cavity present in 90% of all Oral Cancers.

The main risk factors of Oral Cancer described in the scientific literature are: tobacco, alcohol, age, and more recently human papilloma virus (HPV).

The locations of greatest impact of malignant transformation of tumors are the floor of the mouth and tongue.

To this extent, health organizations have promoted Oral Cancer screenings, in order to lower the incidence and death from this disease. To perform the oral cancer screening as the gold standard until the present is conducted clinical history and clinical examination, however, recently it has been wagered on other clinical auxiliary aids beyond conventional in that the method used to identify and in the differentiation of malignant and potentially malignant lesions is the autofluorescence (VELscope Vx and Identafi 3000 Ultra) or chemiluminescence (Orasoptic DK, Microlux / DL and ViziLite Plus with TBlue630 (FDA)), except toluidine blue that already existed in the market.

The scientific literature, in general, showed that these technologies are controversial regarding the identification and differentiation of premalignant and malignant lesions and, on the other hand, should be handled by experienced, but the diagnosis of these lesions will be erroneous. Clinically, it was found that these technologies have helped Dentist in conjunction with visual inspection (gold standard method until the present) to a provisional diagnosis, however, is still necessary to confirm the definitive diagnosis histologically, performing a biopsy for that.

The Dentist is probably the main health professional involved in identifying these lesions, so this should be the first to realize its early detection, and thereafter prevent it, diagnose it and, when necessary, refer the patient quickly to the oncology service, with

the aim of curing it in the early stages, from surgery and / or radiotherapy and prevent relapse and promote the quality of life of patients with advanced stage, from the chemotherapy.

Given the importance of lowering the incidence rates and death of Oral Cancer, is of enormous importance that healthcare organizations continue to invest in the education of the public and professionals, since these lesions diagnosed when already in advanced stages.

Dedicatória

Aos meus pais,

Ao meu irmão,

Ao meu avô,

Ao Pedro,

*“Você pode sonhar, criar, desenhar e construir o lugar mais maravilhoso do mundo...
Mas é necessário ter pessoas para transformar seu sonho em realidade...”*

(Walt Disney)

Agradecimentos

Ao meu orientador, Mestre Jorge Pereira, pela ajuda na escolha do tema e pelas críticas construtivas na elaboração deste trabalho científico.

Aos meus pais, por serem os responsáveis deste momento tão marcante na minha vida, pela dedicação, amor e por me fazerem entender que posso ir mais além. Esta vitória também é vossa.

Ao meu irmão, que considero ser o meu porto de abrigo.

Ao meu avô, a minha estrela que me guia e protege.

À minha família e amigos por toda a preocupação, pelo carinho e amizade inesgotáveis à minha pessoa.

Ao Pedro, por ser um dos pilares na minha vida, pelos abraços que me confortaram, pelas lágrimas perdidas e por nunca deixar de acreditar que eu era capaz.

Às minhas queridas amigas, Mariana, Rita e Inês, por me fazerem sorrir em dias menos bons e por me acompanharem em todas as etapas da minha vida.

Ao meu amigo André Príncipe, por tornar este trabalho o mais fácil do mundo, pelas horas de pânico e pela ajuda e companheirismo nestes últimos 5 anos.

Aos meus colegas de curso, Susana Biscaia, Sandra Rodrigues, Tiago Marques da Costa, Rui Oliveira, Sílvia Botelho e Hugo Antunes por tornarem estes 5 anos inesquecíveis.

A todos vocês o meu obrigado de coração...

Índice Geral

I. Introdução.....	1
II. Desenvolvimento.....	5
1. Materiais e Métodos.....	5
2. Epidemiologia do Cancro Oral	5
3. Factores de risco	7
3.1. Tabagismo.....	7
3.2. Alcoolismo.....	8
3.3. Hábitos Alimentares	8
3.4. Outros Factores de Risco.....	8
4. Lesões Potencialmente Malignas	9
4.1. Leucoplasia.....	10
4.2. Eritroplasia.....	12
4.3. Fibrose submucosa.....	13
4.4. Líquen Plano.....	14
5. Cancro Oral.....	15
5.1. Prevenção do Cancro Oral.....	16
6. Métodos de Diagnóstico	17
6.1. História Clínica.....	17
6.2. Exame Físico	17
6.3. Meios Auxiliares de Diagnóstico.....	19
6.3.1. Azul de Toluidina.....	21
6.3.2. VELscope Vx	22
6.3.3. Identafi 3000 Ultra	27
6.3.4. Orascoptic DK.....	29

6.3.5. Microlux/DL	30
6.3.6. ViziLite Plus with TBlue630 (FDA).....	31
7. Tratamento do Câncer Oral.....	33
7.1. Cirurgia.....	34
7.2. Radioterapia	35
7.3. Quimioterapia	36
III. Conclusão	38
IV. Bibliografia	41

Índice de Figuras

Figura 1 – Leucoplasia	11
Figura 2 – Eritroplasia	12
Figura 3 – Fibrose Submucosa	13
Figura 4 – Líquen Plano	14
Figura 5 – Câncer Oral (bordo lateral da língua)	16
Figura 6 – Avaliação clínica da cavidade oral e pescoço	18
Figura 7 – A) Antes da utilização da coloração com azul de toluidina; B) Após utilização da coloração com azul de toluidina.....	22
Figura 8 – VELscope Vx.....	26
Figura 9 – Suspeita de líquen plano com uma área irregular verde escura para posterior biópsia.....	26
Figura 10 – Identafi 3000 Ultra.....	28
Figura 11 – Lesão na região da língua visualizada através das luzes branca, verde-âmbar e violeta.....	29
Figura 12 – A) Exame convencional da mucosa oral; B) Exame com Microlux/DL ...	31
Figura 13 – Kit de ViziLite Plus with Tblue630 (FDA)	32

Figura 14 – Teste de ViziLite Plus with Tblue630 (FDA)..... 33

Índice de Siglas e Abreviaturas

ACS – American Cancer Society

2D – Duas Dimensões

3D – Três Dimensões

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EUA – Estados Unidos da América

FAD – Flavina-Adenina Dinucleótido

FDA – Food and Drug Administration

HPV – Vírus do Papiloma Humano

IGRT – Radioterapia Guiada por Imagem

IMRT – Radioterapia de Intensidade Modulada

LED – Luz de Emissão de Diodo

NADH – Nicotinamida-Adenina Dinucleótido

NSC – Comitê Nacional de Triagem

OMS – Organização Mundial de Saúde

VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy

I. Introdução

O Cancro Oral é um processo genético que leva a alterações ao nível molecular, seguido de alterações fenotípicas e em última análise apresenta alterações clinicamente observáveis. É um diagnóstico que os pacientes temem e o prestador de cuidados de saúde oral receia. Na prática diária de Medicina Dentária, a maioria das condições patológicas são reactivas, inflamatórias, e, talvez de natureza infecciosa (Epstein e Guneri, 2009; Natarajan *et al.*, 2010).

Esta neoplasia é um sub-grupo de tumores da cabeça e pescoço, que se manifesta nos lábios, língua, mucosa oral, gengivas, pavimento da boca, palato mole e duro, seios paranasais e faringe (orofaringe, nasofaringe e laringofaringe). É classificada como a sexta neoplasia mais comum em todo mundo e a terceira mais prevalente nos países em desenvolvimento (Bathia *et al.*, 2013; Foulkes, 2013; Baetan *et al.*, 2014).

Lesões em pacientes com mais de 70 anos com história de longa duração tem um risco aumentado de se tornarem malignas. O local onde estas se localizam também tem impacto na transformação maligna: lesões localizadas no pavimento da boca e na língua tem maiores taxas de transformação maligna (Scheer *et al.*, 2011).

O local mais comum para o Cancro Oral tanto em homens como em mulheres é a língua, especialmente a superfície ventral (Rhodus, 2009).

Num relatório recente da *American Cancer Society* (ACS) estimou que 36540 novos casos de neoplasias malignas da cavidade oral e da faringe são propensos a serem diagnosticados nos Estados Unidos da América (EUA) durante 2010 e 7880 pacientes irão morrer da doença (Mehrotra e Gupta, 2011).

O carcinoma espinocelular é a neoplasia mais comum da cabeça e pescoço, a cada ano é responsável por mais de 300000 casos em todo o mundo. A taxa de sobrevivência em 5 anos manteve-se em cerca de 50%, sendo um factor chave para a falta de melhor prognóstico ao longo dos anos devido ao atraso no diagnóstico, no entanto quando tratado

precocemente tem uma taxa de sobrevivência em 5 anos de 80%. A identificação de lesões potencialmente malignas de alto risco e a intervenção em estadios potencialmente malignos poderiam constituir um dos pontos-chave para reduzir a mortalidade, a morbilidade e os custos do tratamento. Certos pacientes são de alto risco especificamente aqueles que ingerem bebidas alcoólicas e/ou fumam e aqueles com mais de 45 anos de idade. O vírus do papiloma humano (HPV) foi recentemente identificado como um factor de risco etiológico na orofaringe (Epstein *et al.*, 2002; Epstein e Guneri, 2009).

Mais de 60% dos pacientes com carcinoma espinocelular são diagnosticados em estadios avançados (III ou IV), com sobrevivência em cinco anos com taxas que variam de 20 a 50 % dependendo do sítio do tumor. Assim o diagnóstico precoce dos estadios I ou II é a chave para um melhor prognóstico, reduzindo a mortalidade da doença, portanto, é importante que todos os Médicos Dentistas reconheçam mudanças potencialmente malignas na mucosa oral em estadio inicial (Sarode *et al.* 2011; Farah *et al.*, 2012).

O factor mais importante na sobrevivência do Cancro Oral é o momento do diagnóstico, o que significa que a sua gestão é complexa e multidisciplinar. A fase de diagnóstico afecta significativamente cinco anos de sobrevivência, com taxas que se aproximam dos 80% para o estadio I, caindo significativamente para a doença no estadio IV (Brocklehurst *et al.*, 2013).

A detecção precoce das lesões potencialmente malignas é importante para melhorar a probabilidade de recuperação completa, uma vez que a fase de malignidade no momento de diagnóstico influencia a mortalidade e morbilidade (Farah *et al.*, 2012).

Actualmente a progressão da doença, margens cirúrgicas, metástases e extensão da invasão são detectadas com base em métodos de diagnóstico, como raio X, tomografia computadorizada ou tomografia por emissão de pósitrons realizada antes da cirurgia. Estas técnicas, embora clinicamente úteis, não detectam neoplasias com menos de 1 cm de diâmetro, não podem ser realizadas em tempo real, para orientar o cirurgião durante a intervenção cirúrgica (Baetan *et al.*, 2014).

O padrão de atendimento para o rastreio do Cancro Oral é a inspecção visual com luz branca e palpação. A sensibilidade desta técnica é altamente dependente da experiência do operador e, por conseguinte, foram desenvolvidos métodos e objectivos mais simples (Sweeny *et al.*, 2011).

O uso de autofluorescência como ferramenta de diagnóstico para auxiliar a detecção do Cancro Oral foi pela primeira vez descrito em 1924. A autofluorescência ocorre naturalmente nos fluoróforos que estão localizados no epitélio da submucosa, e que são irradiados e excitados por diferentes comprimentos de onda. Quando irradiado com comprimentos de onda entre 375 e 440 nm, os fluoróforos emitem um verde pálido. A principal crítica de autofluorescência em diagnósticos de Cancro Oral foi a falta de capacidade de discriminar lesões de baixo risco das de alto risco, o que significa que exige uma grande experiência com o dispositivo (Hanken *et al.*, 2013).

A quimiluminescência é um processo de emissão de luz como produto ou um dos produtos de uma reacção química (Fedele, 2009).

Embora existam muitas novas tecnologias para ajudar a detectar lesões potencialmente malignas, o atraso na detecção ainda ocorre, e isto acontece muitas vezes por parte do paciente, contribuindo para o atraso precoce (Farah *et al.*, 2012).

A escolha deste tema assenta no facto do Cancro Oral ser uma ameaça à saúde pública que mata milhões de pessoas a cada ano, nesse sentido achei interessante como futura Médica Dentista aprofundar o meu conhecimento sobre os auxiliares clínicos de diagnóstico para o rastreio do Cancro Oral, a fim de perceber se estes dispositivos são eficazes na identificação de lesões de baixo e alto risco.

O objectivo deste trabalho é dar a conhecer novos auxiliares clínicos para o rastreio de Cancro Oral, saber as suas vantagens e desvantagens e até que ponto são eficazes na identificação de lesões potencialmente malignas e lesões malignas.

O presente trabalho irá abordar seguidamente seis auxiliares clínicos de diagnóstico no rastreio de Cancro Oral, o Azul de Toluidina, o VELscope Vx, o Identafi 3000 Ultra, o

Orascope DK, o Microlux/DL e, por último, o ViziLite Plus with TBlue630 (*Food and Drug Administration* (FDA)).

II. Desenvolvimento

1. Materiais e Métodos

A pesquisa para o desenvolvimento foi limitada a revisões, revisões sistemáticas e meta-análises publicadas em inglês e português até Julho de 2014, compreendidos entre os anos de 2001 a 2014. Utilizou-se os motores de busca *Pubmed*, *Science Direct*, *B-On*, *Elvesier*, *SciELO* e *Wiley*. Recorreu-se às seguintes expressões-chave: “*Identafi 3000 and oral cancer*”, “*Microlux and oral cancer*”, “*Orascope and oral cancer*”, “*Toluidine blue and oral cancer*”, “*VELscope and oral cancer*”, “*ViziLite and oral cancer*” e “*treatment and oral cancer*”. Da conjugação das diferentes expressões-chave resultaram 3285 artigos. Destes, com base na leitura do título e respectivo *abstract*, foram incluídos 104 artigos. Após a leitura dos artigos selecionados na íntegra optou-se por excluir ainda 39 artigos, por não se enquadrarem no âmbito deste trabalho ou por terem sido impossíveis de adquirir, o que resultou num total de 65 artigos consultados. Para complementar foram ainda utilizadas quatro obras literárias e informação proveniente dos sites do Roreno – Registo Oncológico Nacional e do Evesham Dental Health Team. Obtiveram-se, no final, 75 referências bibliográficas.

2. Epidemiologia do Cancro Oral

A epidemiologia, diagnóstico e tratamento do Cancro Oral estão em estado de transição (Cohan *et al.*, 2009).

O Cancro Oral é a neoplasia maligna mais comum da cabeça e pescoço, e afecta 270 mil pessoas a cada ano em todo o mundo. O número de pessoas afectadas está a aumentar em proporção com o envelhecimento da população. Quando ajustado à idade, o Cancro Oral é mais provável de ocorrer em homens, com uma relação masculino/feminino de 3:2, prova disso, é que de acordo com o Registo Oncológico Nacional em Portugal registaram-se por ano 1541 novos casos de Cancro Oral, dos quais 1240 no sexo masculino e 301 no sexo feminino (Roreno, 2007; Kugimoto *et al.*, 2012).

O aumento de prevalência de carcinomas de células escamosas orais, é um problema crescente em muitos países europeus. Estas podem desenvolver-se a partir de lesões precursoras como a leucoplasia e a eritroplasia, bem como da mucosa oral (Hanken *et al.*, 2013).

O carcinoma espinocelular é o câncer mais comum da cabeça e pescoço presente em 90% das neoplasias orais e apresenta-se com várias manifestações clínicas (lesões vegetantes (aspecto de couve flor), ulcerações com hemorragia, eritema da mucosa oral, entre outras) e muitas vezes é precedida por lesões potencialmente malignas, tais como a leucoplasia e a eritroplasia. A incidência desta neoplasia está intimamente correlacionada com o uso de tabaco e excesso de álcool (Cheng e Wright, 2011).

Embora o carcinoma espinocelular seja diagnosticado predominantemente em pessoas com idade superior a 45 anos, Estudos Europeus e Americanos Ocidentais sugerem uma crescente incidência da doença em pessoas com menos de 45 anos de idade, ao longo dos últimos 20 a 30 anos (Cohan *et al.*, 2009).

A taxa de sobrevivência em cinco anos de Câncer Oral varia de 81% para pacientes com doença localizada a 42% para pacientes com doença regional e 17% com metástases. Geralmente, de acordo com o diagnóstico em estágio avançado, menos de 50% dos pacientes com Câncer Oral vão sobreviver mais que 5 anos (Fedele, 2009).

Metade da população adulta dos EUA vai ao dentista uma vez por ano, o que não surpreende que a maior parte dos pacientes com Câncer Oral são diagnosticados em estágios (III ou IV). A taxa de maior mortalidade é especialmente marcada em homens afro-americanos, cujas a taxa de sobrevivência em 5 anos é substancialmente menor do que o sexo feminino. Apesar das melhorias no diagnóstico e modalidades terapêuticas, o prognóstico dos pacientes com neoplasias malignas orais permaneceu desfavorável (Kujan *et al.*, 2005; Kalmar, 2006).

A ACS estima que 40250 pacientes nos EUA serão diagnosticados com Câncer Oral em 2012 (Huber, 2013).

Nos EUA, o local mais comumente relatado para o Câncer Oral é a língua (36,2%), seguido pelo pavimento da boca (26,5%). Outros locais que figuram com destaque no Câncer Oral são os pilares amigdalinos e o triângulo retromolar, seguido do palato mole, mucosa labial inferior, mucosa oral e gengival (Natarajan *et al.*, 2010).

Estima-se que até 15% da população tem doença na mucosa oral, em qualquer altura, mas só muito poucos têm características de lesões potencialmente malignas (Awan *et al.*, 2011).

3. Factores de Risco

Os factores conhecidos como potenciais “iniciadores” e /ou “promotores” de Câncer Oral são: o tabaco, o álcool, a idade, o sexo, os maus hábitos alimentares e a luz solar. Mais recentemente, um papel para o HPV tem sido documentado (Huber, 2013; Brocklehurst *et al.*, 2013; Colebourne, 2013).

O tabaco e o consumo de álcool são considerados como os principais factores de risco de carcinoma epidermóide, enquanto que a infecção por HPV está a emergir como o principal factor de risco de Câncer na orofaringe (Sweeny *et al.*, 2011).

A ocorrência de Câncer Oral é mais frequente depois dos 40 anos com um pico nos 60 anos de idade, afectando duas vezes mais homens que mulheres. Recentemente vários estudos realizados por Llewellyn *et al.* (2001) e Lingen *et al.* (2011) referem que o cancro da cabeça e pescoço mais especificamente o da língua é cada vez maior em adultos jovens em que os factores etiológicos suspeitos são o tabaco, o abuso de drogas, os factores ambientais e o HPV (Messadi, 2013).

3.1. Tabagismo

O tabaco é um forte factor de risco no desenvolvimento de lesões na mucosa oral e posterior evolução para o Câncer Oral (Johnson e Guthmiller, 2007).

É a causa mais comum de cancro em humanos responsável por 85% dos carcinomas de células escamosas, contribuindo para uma estimativa de 30% das mortes do cancro da cabeça e pescoço (Rhodus, 2009; Natarajan *et al.*, 2010).

O risco de desenvolver Cancro Oral é 7 a 10 vezes superior em fumadores, comparativamente a não fumadores (Binnie, 2008).

3.2. Alcoolismo

O álcool é um factor de risco bem conhecido para diversas doenças neoplásicas malignas, incluindo o carcinoma de células escamosas. O consumo de álcool com o tabaco potencia o risco de desenvolver Cancro Oral (Natarajan *et al.*, 2010).

O consumo do álcool tem sido implicado no aumento da incidência de Cancro Oral. Pacientes que abusam de bebidas alcoólicas e fumam têm 38 vezes mais probabilidade de risco de desenvolver Cancro Oral que os abstémicos (Brocklehurst *et al.*, 2013; Colebourne, 2013).

3.3. Hábitos Alimentares

Uma dieta rica em frutas, vegetais, ómega-3 e fibras parece conferir um efeito protector em pessoas que bebem bebidas alcoólicas, fumam ou ambos. A má nutrição pode contribuir para o risco de Cancro Oral (Cohan *et al.*, 2009).

Há características claras de que as deficiências ou excesso de nutrientes foram reconhecidos como factores de risco de Cancro Oral (Rhodus, 2009).

3.4. Outros factores de risco

A história familiar positiva de cancro da cabeça e pescoço confere um aumento de 2 a 4 vezes o risco de desenvolvimento deste tipo de cancros em regiões anatómicas incluindo a orofaringe (Natarajan *et al.*, 2010).

Indivíduos com anemia de Fanconi têm um risco aumentado de 500 a 700 vezes de desenvolvimento de câncer da cabeça e pescoço em que a maioria tem HPV associado (Cohan *et al.*, 2009).

Estudos recentes têm sugerido o HPV como um possível fator causal de câncer da superfície ventral da língua, amígdalas e orofaringe (Farah *et al.*, 2012).

O HPV especialmente o tipo 16 está entre os candidatos mais prováveis de causar Câncer Oral. Este vírus parece estar mais relacionado com o câncer da faringe (Rhodus, 2009).

O HPV transmitido por sexo oral, é cada vez mais ligado ao Câncer Oral, especialmente em pessoas mais jovens. Acredita-se que o HPV pode ser um grande rival do tabaco e do álcool como um grande fator de risco dentro de 10 anos (Colebourne, 2013).

4. Lesões Potencialmente Malignas

As lesões potencialmente malignas tendo em conta a localização, o tamanho, as características de cor e de forma devem ser registradas de forma a que as mudanças futuras possam ser reconhecidas (Epstein *et al.*, 2002).

Na verdade apenas uma percentagem das lesões com ou sem displasia podem sofrer uma transformação maligna surgindo como manchas brancas assintomáticas, vermelhas ou vermelhas-brancas com bordos cortantes ou distintos e de superfície irregular. Quando essas manchas não se caracterizam clinicamente como leucoplasia, elas são chamadas de eritroleucoplasia. A lesão potencialmente maligna mais comum é a leucoplasia, embora a eritroplasia e a eritroleucoplasia tenham maior probabilidade de se tornarem malignas (Farah *et al.*, 2012).

Está bem estabelecido que todos os carcinomas de células escamosas são procedidos por mudanças visíveis na mucosa oral, geralmente por manchas brancas (leucoplasia) e manchas vermelhas (eritroplasia). Além disso, há outras desordens inflamatórias da

mucosa oral, tais como o líquen plano, fibrose submucosa, que têm sido associadas com o aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma epidermóide (Fedele, 2009).

4.1. Leucoplasia

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a leucoplasia como sendo uma mancha branca que não pode ser caracterizada clinicamente ou histopatologicamente como qualquer outra lesão definida (Natarajan *et al.*, 2010). Esta definição exclui líquen plano, queratose friccional, queratose provocada pelo tabaco e queratose friccional (Bouquot *et al.*, 2010).

Clinicamente pode apresentar-se sob a forma lisa, fissurada, nodular ou ondulada que varia de acordo com o tamanho e distribuição na cavidade oral (mucosa jugal, lábios, língua e, menos frequentemente, no pavimento da boca). Existem dois tipos de leucoplasia: a homogénea e a não homogénea. A distinção entre estas duas entidades é baseada principalmente no sua aparência clínica (cor da superfície e características morfológicas), e tem alguma influência sobre o prognóstico e risco de transformação maligna da lesão, que é o caso da leucoplasia não homogénea. As lesões homogéneas são uniformemente planas, finas e apresentam fendas superficiais na sua superfície. Por seu lado, as lesões não homogéneas incluem leucoplasias salpicadas (lesões brancas e vermelhas com aparência predominantemente branca, também denominadas eritroleucoplasias), leucoplasias nodulares e lesões verrucosas, entidades generalizadas raras e multifocais conhecidas como leucoplasias verrucosas proliferativas (Figura 1) (Warnakulasuriya *et al.*, 2010).

A etiologia da leucoplasia permanece desconhecida e muitos agentes físicos tem sido propostos, incluindo o tabaco, o álcool, o trauma crónico, reacção electrogalvânica entre materiais restauradores e a radiação ultravioleta. Quando estes e outros factores de risco estão presentes, o risco de transformação maligna para carcinoma espinocelular pode aproximar-se dos 17% (Rhodus, 2009; Nair *et al.*, 2012).

A leucoplasia representa mais do que 80% de todas as lesões potencialmente malignas e é encontrada em cerca de 3% nos adultos norte-americanos com mais de 35 anos de idade (Bouquot *et al.*, 2010).

A prevalência a nível mundial da leucoplasia é cerca de 2,6% para os homens e 0,2% para as mulheres. Embora encontradas mais frequentemente nos homens, a taxa de transformação maligna é maior nas mulheres (Scheer *et al.*, 2011).

Qualquer leucoplasia que persiste ou progride após 10 a 14 dias, apesar do tratamento conservador apropriado, deve ser considerada como uma condição potencialmente maligna (Kalmar, 2006).

A taxa de transformação anual é de 1 a 2% e os factores de risco para a sua progressão incluem, sexo feminino, o tamanho da lesão e a presença e o grau de displasia. Microscopicamente, as leucoplasias mostram uma hiperplasia dos queratinócitos, ou seja, uma hiperqueratose e acantose ou vários graus de atipia celular, que classificam a lesão como displasia leve, moderada ou grave (Messadi, 2013).

Figura 1 – Leucoplasia (Retirado de Bouquot *et al.*, 2010)



4.2. Eritroplasia

A eritroplasia é definida como qualquer lesão da mucosa oral que apresenta placas vermelhas aveludadas e brilhantes que não podem ser caracterizadas clinicamente ou patologicamente como qualquer outra condição reconhecível. A sua causa é desconhecida mas suspeita-se que possa estar associada ao carcinoma das células escamosas. De um modo geral, é assintomática e quando está associada a uma leucoplasia adjacente reporta-se a uma eritroleucoplasia. A eritroplasia é menos frequente que a leucoplasia mas apesar disso possui uma maior tendência para apresentar displasia grave no momento da biópsia e desenvolver malignidade invasiva posteriormente. Ela ocorre principalmente nos idosos e não há preferência por sexo distinto, surgindo mais predominantemente no pavimento da boca, palato mole, superfície ventral da língua e fossa tonsilar. Estudos realizados por Villa *et al.* (2011) tem demonstrado que a transformação maligna varia entre 20 a 68%. O consumo de álcool e de tabaco são importantes factores etiológicos das eritroplasias. O epitélio é muitas vezes atrófico e mostra falta de queratina (Figura 2) (Neville *et al.*, 2004; Martins *et al.*, 2008; Alfaya *et al.*, 2012; Nair *et al.*, 2012).

Figura 2 – Eritroplasia (Retirado de Bouquot *et al.*, 2010)



4.3. Fibrose Submucosa

A fibrose submucosa é uma doença crônica, debilitante, caracterizada por inflamação e fibrose progressiva dos tecidos submucosos (mucosa de revestimento do trato digestivo superior, envolvendo a cavidade oral, orofaringe e frequentemente o terço superior do esôfago). Excepto nas formas iniciais da doença, o quadro clínico é caracterizado devido à fibrose da lâmina própria e submucosa com uma crescente perda de mobilidade do tecido. Esta lesão é um problema exclusivo do Sudoeste Asiático, especialmente na Índia. A mucosa vestibular é o local mais comumente envolvido, mas qualquer parte da cavidade oral pode ser envolvida até mesmo a faringe. Clinicamente é caracterizada por um endurecimento intenso da mucosa oral associado à fibrose subjacente progressiva originando limitação da abertura da boca e locomoção da língua. O seu exame apresenta uma mucosa esbranquiçada com aspecto de mármore geralmente com faixas palpáveis de tecido fibroso. A etiologia é desconhecida, no entanto, está fortemente interligada à máscara de noz de areca (tabaco de bétel ou noz de bétel). Num estágio avançado histologicamente apresenta hialinização do tecido conjuntivo subepitelial com muito poucos fibroblastos presentes e vasos sanguíneos estreitos ou totalmente obliterados pela fibrose. Pode ser considerada como uma lesão potencialmente maligna porque geralmente está associada à atrofia epitelial e à displasia. A displasia epitelial tem sido observada em cerca de 10 a 15% das biópsias. (Figura 3) (Soames e Southam, 2008; Messadi, 2013).

Figura 3 – Fibrose Submucosa (Retirado de Neville *et al.*, 2009)



4.4. Líquen Plano

O líquen plano é uma doença mucocutânea inflamatória auto-imune bastante comum na cavidade oral que afecta indivíduos entre os 30 e 65 anos de idade predominantemente o sexo feminino, preservando as mesmas características clínicas com as quais se manifesta nos adultos, porém com prognóstico mais favorável. A relação do stress e da ansiedade com o desenvolvimento do líquen plano é controversa. Tem sido relatado na literatura científica que a exacerbação da doença está relacionada com o consumo de álcool e de tabaco em todas as suas formas. Clinicamente apresenta-se sob seis formas, a reticular, a erosiva, a atrófica, “em placa”, a papular e a bolhosa, sendo que as agravantes para transformação maligna descritas são as formas “em placa”, atrófica e erosiva. As localizações mais comuns são a mucosa jugal, a língua e as gengivas, num padrão quase sempre simétrico. O diagnóstico desta lesão é feito sempre conjugando os dados clínicos com os resultados histopatológicos. O tratamento das lesões têm como objectivo principal o alívio dos sintomas de desconforto e da dor, pois a cura nem sempre é possível. A terapêutica consiste no uso de corticoesteróides que têm a capacidade de modular a resposta inflamatória e imunológica. A adição de antifúngicos ao tratamento potencializa os resultados clínicos (Figura 4) (Garcia de Sousa e Rosa, 2008; Neville *et al.*, 2009).

Figura 4 – Líquen Plano (Retirado de Motta do Canto *et al.*, 2010)



5. Cancro Oral

O carcinoma espinocelular é a neoplasia mais prevalente da cabeça e pescoço presente em 90% de todos os cancros da cavidade oral (McNamara *et al.*, 2012).

O factor de risco para o carcinoma espinocelular é o tabaco e o álcool. A maioria dos casos de carcinoma espinocelular inicialmente começa com características clínicas de leucoplasia, eritroplasia ou ambas. A sua localização mais comum é no pavimento da boca, bordo lateral da língua e no palato mole. O sexo masculino é mais comumente afectado em relação ao sexo feminino. O risco desta neoplasia aumenta com a idade, e a maioria dos pacientes são diagnosticados após os 40 anos de idade (Figura 5) (Kalmar, 2006).

O prognóstico a longo prazo é bastante desfavorável e o tratamento pode conduzir a problemas funcionais e estéticos (Sham *et al.*, 2003).

De um modo geral, a fase inicial do Cancro Oral é assintomática ou manifesta-se por algum desconforto associado ao eritema da mucosa oral. Alterações na mucosa oral podem ser detectadas tanto pelo paciente, através do auto-exame, como pelo profissional durante o exame clínico de rotina, viabilizando-se assim, o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, o tratamento com o mínimo de sequelas. O diagnóstico precoce do Cancro Oral interfere de forma decisiva na efectividade dos recursos terapêuticos e no tempo de sobrevivência do paciente. Quando a neoplasia da cavidade oral é detectada na sua fase inicial, o índice de sobrevivência aumenta de forma considerável. O diagnóstico numa fase inicial da doença, combinado com um tratamento adequado, parece ser o método mais eficaz para o controlo do Cancro Oral (Epstein e Guneri, 2009; Santos e Teixeira, 2011).

Figura 5 – Cancro Oral (bordo lateral da língua) (Neville *et al.*, 2009)



5.1. Prevenção do Cancro Oral

No contexto actual, a prevenção do Cancro Oral passa pela adopção de um estilo de vida saudável, pela cessação do consumo de tabaco, pela diminuição do consumo de álcool, pelo consumo regular de vegetais frescos e frutas como factor protector e pelas visitas regulares ao Médico Dentista que permitam que tais lesões sejam diagnosticadas nas suas fases mais precoces (Galbiatti *et al.*, 2013).

A OMS tem feito esforços para controlar a disseminação do Cancro Oral criando estratégias de prevenção como a promoção de programas de rastreio do Cancro Oral, visto que esta doença constitui um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo. Segundo o Comité Nacional de Triagem (NCS) o rastreio é um processo de identificação de pessoas aparentemente saudáveis que podem estar em maior risco de uma doença ou condição (Brocklehurst *et al.*, 2013).

No entanto, já foi referido anteriormente que o Cancro Oral quando é detectado já está em estadios avançados, por atraso no diagnóstico por parte dos profissionais de saúde ou por culpa do próprio paciente, por isso, é necessário que as organizações mundiais de saúde invistam mais na educação das populações e profissionais, a fim de diminuir a mortalidade e a morbilidade, e, por sua vez, aumentar a qualidade de vida.

6. Métodos de Diagnóstico

6.1. História Clínica

O primeiro passo para avaliar um potencial Cancro Oral é uma história completa e o exame físico. Os pontos mais importantes para iniciar uma história clínica incluem a presença / ausência de trismo, disfagia, odinofagia, mobilidade da língua alterada, otalgia, alterações de cor, forma, textura ou descontinuidade do epitélio (Cohan *et al.*, 2009).

Uma história detalhada do paciente é a base para um diagnóstico preciso. Uma história incompleta leva a um diagnóstico falhado, a testes desnecessários, a um atraso na gestão da doença, e, possivelmente, a um diagnóstico errado. O cirurgião tem a responsabilidade de minimizar o risco do paciente. Os registos médicos anteriores, incluindo relatórios operacionais, informação radiográfica e análises clínicas pertencentes ao problema do paciente são importantes. A queixa principal deve ser avaliada por meio da determinação do início, da localização, da duração, da intensidade, da frequência, da progressão, do carácter, da gravidade, dos factores que melhoram ou pioram a situação e do efeito sobre a função e sobre os resultados dos tratamentos anteriores. Os sintomas de dor, ardor, xerostomia, parestesia, edema, textura e anormalidades visuais avaliadas na história clínica pertinente do paciente dá ao cirurgião um nível inicial de preocupação. A história médica e cirúrgica pode revelar informações pertinentes como doenças em crianças e adultos, cirurgias anteriores e complicações anestésicas que podem ser críticas no cuidado do paciente, bem como a prescrição medicamentosa que leva o clínico a tomar precauções antes de efectuar qualquer tratamento, a fim de evitar complicações na saúde do paciente (Eusterman, 2011).

6.2. Exame Físico

O Cancro Oral geralmente ocorre em áreas visíveis em que o exame médico pode levar à detecção precoce, mas, em muitos casos requer conhecimento e experiência adequada para um diagnóstico preciso (Kugimoto *et al.*, 2012).

O exame clínico detalhado anualmente da cabeça e pescoço para lesões potencialmente malignas e carcinoma espinocelular deve incluir exame completo extra e intra-oral (Figura 6) (Epstein *et al.*, 2002).

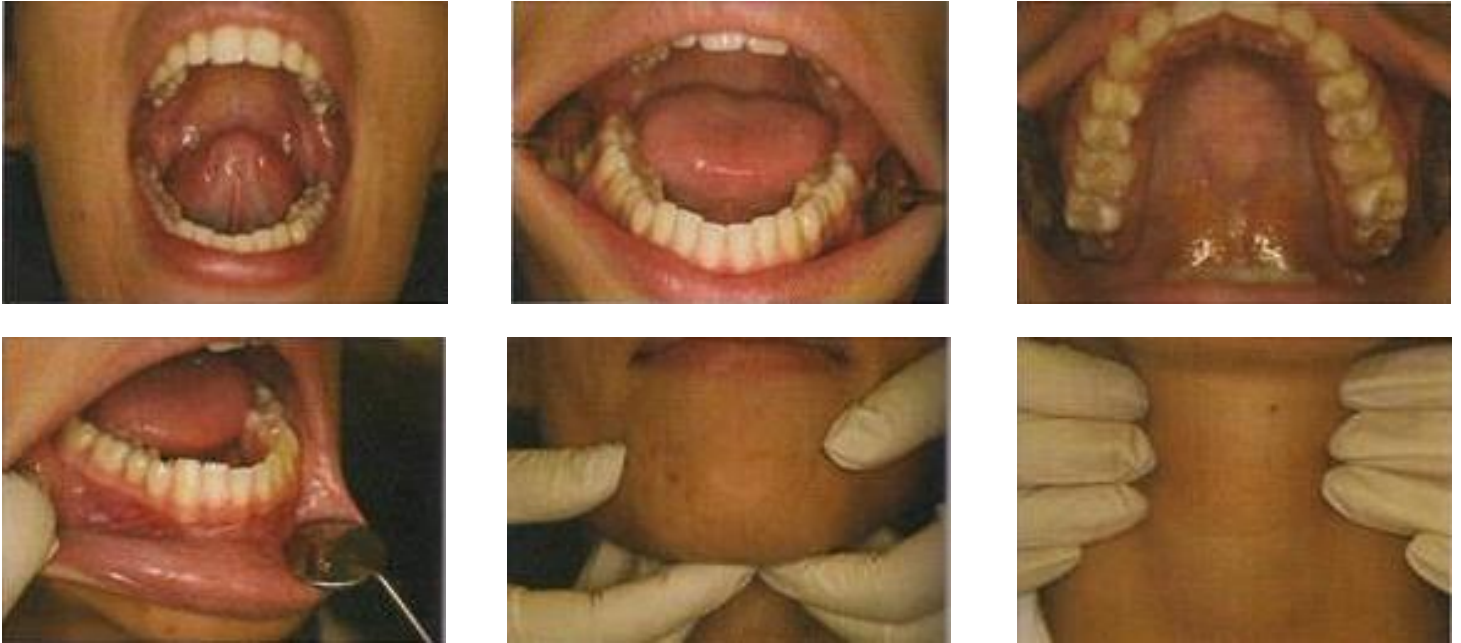
O rastreio do Cancro Oral implica mais do que um exame visual e táctil da mucosa oral, inclui também a avaliação do perfil de risco do paciente (idade, álcool e tabaco) (Farah *et al.*, 2012).

O exame oral convencional sob iluminação incandescente é o método padrão para o rastreio de Cancro Oral que envolve a inspeção visual da cavidade oral, palpação superficial e profunda dos gânglios linfáticos da cabeça e do pescoço, das articulações temporomandibulares, dos músculos da mastigação e da glândula parótida para sinais clínicos como mudanças de cor, textura, ulceração, edema persistente e nódulos linfáticos aumentados. A linfa submandibular e submentoniana superficial deve ser verificada podendo haver sinais de metástases (McIntosh *et al.*, 2009).

Infelizmente, o exame de rotina para a detecção de Cancro Oral não é praticado frequentemente como seria desejável (Trullenque-Erikson *et al.*, 2009).

Figura 6 – Avaliação clínica da cavidade oral e pescoço (Retirado de Santos e Teixeira, 2011)





6.3. Meios Auxiliares de Diagnóstico

A autofluorescência na cavidade oral é conseguida por diferentes comprimentos de onda de excitação e surge de fluoróforos que estão localizados na mucosa e submucosa de células epiteliais tais como: o colagénio, a elastina, a queratina, a flavina-adenina nucleótido (FAD) e a nicotinamida-adenina dinucleótido [NADH]. Todos anteriormente mencionados mostram fluorescência na faixa espectral verde quando excitados num comprimento de onda entre os 375 a 440 nm. No entanto, o epitélio com patologia perde fluorescência devido à interrupção na distribuição de fluoróforos e aparece com uma cor mais escura (Awan *et al.*, 2011; Scheer *et al.*, 2011).

O termo quimiluminescência refere-se à emissão de luz em consequência de uma reacção química. As reacções quimiluminescentes emitem uma luz com vários graus de intensidade e vida útil com cores que abrangem o espectro visível (Ram e Siar, 2004).

A quimiluminescência e a autofluorescência são duas técnicas relativamente novas que têm sido investigadas com resultados variáveis. Os estudos disponíveis têm promissores resultados apresentados mas ainda há falta de uma forte evidência (Fedele, 2009).

Várias tecnologias (ViziLite Plus with Tblue630 (*Food and Drug Administration* (FDA)), Microlux/DL, Azul de Toluidina, VELscope Vx, Identafi 3000 Ultra e Orascope DK) podem ser úteis num certo tipo de triagem. No entanto, não há actualmente nenhum dado concreto para apoiar a afirmação de que estas tecnologias possam ajudar o clínico a identificar lesões potencialmente malignas (Lingen, *et al.*, 2008).

Das tecnologias anteriormente mencionadas, o VELscope Vx e o Identafi 3000 Ultra são dispositivos autofluorescentes, já o ViziLite Plus with Tblue630 (FDA), Microlux/DL e Orascope DK são dispositivos quimiluminescentes.

Ainda não há dados convincentes ou adequados para suportar a eficácia destes dispositivos especificamente para a detecção ou para reduzir a taxa de mortalidade do carcinoma espinocelular (Cheng e Wright 2011).

Achados histológicos foram correlacionados com resultados clínicos para determinar o verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo, falso negativo, sensibilidade e especificidade. As definições para estes valores são as seguintes (Ram e Siar 2004):

Verdadeiros positivos: são pacientes com doença que têm teste positivo

Verdadeiros negativos: são pacientes que não têm doença e que têm teste negativo

Falsos positivos: são pacientes que não têm doença e têm teste positivo

Falsos negativos: pacientes com doença e têm teste negativo

Sensibilidade: também conhecido como verdadeiro positivo é a proporção de indivíduos doentes que são correctamente identificados pelo teste

Especificidade: também conhecido como verdadeiro negativo é a proporção de indivíduos que não estão doentes que são correctamente identificados pelo teste

6.3.1. Azul de Toluidina

Em 1964, Niebel e Chomet relataram pela primeira vez o uso de azul de toluidina como um corante de tecido vital para auxiliar na detecção precoce de lesões potencialmente malignas e malignas. Também conhecido pela sua composição química por cloreto de tolônio, este é um membro da tiazina que é um grupo de corantes metacromáticos parcialmente solúveis tanto em água como em álcool. Não é específico para lesões malignas mas tem sido relatado que as células são coradas em maiores quantidades de ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial o que possivelmente altera as lesões potencialmente malignas e lesões malignas (Oh e Laskin, 2007; Epstein e Guneri 2009; Guneri *et al.*, 2010; Scheer *et al.*, 2011; Farah *et al.*, 2012).

Embora ainda não tenha sido aprovado pela FDA para o uso nos EUA como uma técnica de rastreamento de Câncer Oral, o azul de toluidina tem sido utilizado como tal durante décadas em outras partes do mundo. Muitos estudos têm investigado a sensibilidade e especificidade do azul de toluidina para detectar lesões potencialmente malignas e lesões malignas, no entanto, os resultados foram inconsistentes e variaram (Rethman *et al.*, 2010).

Pode aparecer como um azul escuro ou azul claro mas não há acordo quanto à interpretação clínica de tais diferenças. Apesar disso mostrou que tem uma sensibilidade de 93,5% a 97,8%, e uma especificidade variando de 73,3% a 92,9% principalmente devido aos resultados falsos-positivos (Kalmar, 2006; Léston e Dios 2010; Huber, 2012).

Esta técnica requer que o médico gire um pincel circular contra a lesão até provocar um pontinho de sangramento, indicando a penetração da membrana basal e uma recolha de células a partir de todas as camadas do epitélio. As células são então fixadas e enviadas para o serviço de anatomia patológica e os resultados são interpretados como: inadequados, negativos, atípicos ou positivos, e este serviço recomenda uma biópsia com bisturi para pacientes com resultados atípicos ou positivos (Cheng e Wright 2011).

Tem sido relatado que pode delinear a extensão da displasia ou carcinomas quando excisões são planejadas e é útil na obtenção do controle marginal do carcinoma e em seleccionar o sítio para uma biópsia (Figura 7) (Gandolfo *et al.*, 2006).

O azul de toluidina não é específico o suficiente para distinguir lesões neoplásicas na população em geral, visto que os pacientes são submetidos a um risco desnecessário e a stress, bem como a procedimentos de biópsia cirúrgica pensando que têm Câncer Oral (Balevi, 2010).

O examinador deve ter prática em Medicina Oral, particularmente no diagnóstico e tratamento de lesões potencialmente malignas e lesões malignas. Este deve ser treinado para interpretar exactamente os resultados da coloração com azul de toluidina (Onofre *et al.*, 2001).

Figura 7 – A) Antes da utilização da coloração com azul de toluidina; B) Após utilização da coloração com azul de toluidina (Retirado de Gandolfo *et al.*, 2006)



6.3.2. VELscope Vx

O VELscope Vx é comercializado como um adjunto para o exame visual na identificação de alterações da mucosa oral (Rethman *et al.*, 2010; Mehrotra *et al.*, 2010).

O conceito de autofluorescência para o diagnóstico de lesões displásicas na cavidade oral depende de alterações na estrutura e metabolismo no epitélio e estroma subepitelial quando interage com luz. Especificamente, a perda de autofluorescência em lesões displásicas e tecido neoplásico acredita-se reflectir uma mistura complexa de alterações intrínsecas devidas à remodelação na distribuição de fluoróforos no tecido, como a ruptura da matriz de colagénio e elastina, bem como alterações no metabolismo, tais como a concentração de FAD e aumentar a redução de NADH associada com a progressão da doença. Além disso, essas mudanças estruturais no tecido estão associadas a alterações não só no epitélio mas também na lâmina própria. As últimas alterações levam a uma maior absorção de luz, a qual por sua vez reduz e modifica o sinal de autofluorescência detectável (Messadi, 2013).

O VELscope Vx é uma corrente alternada com uma fonte de luz portátil reutilizável que foi aprovado pela FDA para a visualização directa de autofluorescência na cavidade oral. Este consiste numa fonte de luz que emite uma excitação intensa de luz azul (400-460 nm) que possui uma peça de mão com um filtro selectivo de banda estreita de visualização directa, sob a iluminação dessa luz azul que manifesta uma autofluorescência verde pálido sobre o epitélio da mucosa oral normal enquanto que no tecido anormal as células displásicas ou tumores manifestam-se com uma perda de autofluorescência, ou seja, surgem com uma tonalidade verde escura ou negra devido a mudanças estruturais que ocorrem nos tecidos neoplásicos e alterações celulares como a diminuição de flavina, de adenina e de colagénio, no entanto, um número limitado de estudos que têm demonstrado que a sua interpretação não é de observação fácil, podendo este sistema apresentar diagnósticos erróneos. Esta tecnologia baseia-se no facto de que tanto o epitélio superficial como o estroma subjacente de desenvolvimento de lesões potencialmente malignas possa ter mudanças nas suas propriedades (Figura 8) (Lingen, *et al.*, 2008; Fedele, 2009; López-Jornet e Mano-Espinosa, 2010; Mendes, *et al.*, 2011; Farah *et al.*, 2012).

O VELscope Vx é um teste simples da mucosa oral que pode ajudar o clínico experiente a identificar a localização exacta de lesões malignas para a tomada de biópsias na mucosa alterada. O exame leva apenas um a dois minutos, é completamente não-invasivo e não envolve lavagens desagradáveis ou o uso de corantes. Tem um elevado

poder de emissão de luz de diodo (LED) para a utilização em todas as condições de iluminação, tem uma grande área de iluminação para a visualização eficiente e um anexo para uma câmara digital que é opcional para permitir a fácil documentação fotográfica e ou comunicação com especialistas. O dispositivo não deve ser utilizado por médicos inexperientes pois pode levar a uma maior taxa de falsos-positivos e/ou falsos-negativos e não pode ser substituto de qualquer avaliação histológica. Os falsos positivos têm sido relatados, como por exemplo, em casos de inflamação em que o dispositivo não detecta todas as áreas de displasia. Portanto, este não pode ser usado como uma ferramenta de diagnóstico (valores relatados de sensibilidade de 97 a 100% e especificidade de 94 a 100% são animadores, no entanto, não existem estudos que demonstrem a utilidade do VELscope Vx como auxiliar no diagnóstico de lesões potencialmente malignas e lesões malignas em pacientes de baixo risco, ou quando utilizados por Médicos Dentistas em cuidados primários), mas sim como um auxiliar para a inspeção visual e palpação. Neste momento, o dispositivo só pode ser recomendado para excluir qualquer lesão suspeita (Paulis, 2009; Trullenque-Eriksson *et al.*, 2009; Léston e Dios 2010; Bhatia *et al.*, 2013; Hanken *et al.*, 2013).

O protocolo de utilização do VELscope Vx é o seguinte (Colebourne, 2013):

1. Revisão médica relevante do paciente e história clínica dentária
2. Examinar cuidadosamente a cabeça e pescoço visualmente e manualmente (palpação)
3. Examinar cuidadosamente os tecidos intra-orais. Segurar a língua com gaze, puxá-la para a frente e para os lados para examinar superfícies laterais e base
4. Repetir o exame intra-oral usando a fluorescência VELscope Vx e manter a uma distância de cerca de 5 cm da cavidade oral para otimizar a visualização do tecido
5. Características que podem aumentar a suspeita de displasia e/ou Câncer Oral: aparência altamente escurecida por perda de fluorescência destacando-se o verde do

tecido saudável, a forma irregular, o local de alto risco e nenhuma explicação ou causa aparente, como trauma recente, queimadura ou irritação da prótese

6. Se uma zona de suspeita for descoberta, reavaliar sob luz branca normal e fluorescência através de VELscope Vx
7. Documentar as lesões suspeitas e tirar fotografias tanto sob luz branca e através do VELscope Vx
8. Informar o paciente de todas as observações e as ações apropriadas
9. Acompanhamento ou consultar conforme o caso

Poh *et al.* (2006) demonstraram que o VELscope Vx possui um potencial de aplicação como auxiliar na determinação das margens cirúrgicas do Câncer Oral e na seleção do local da biópsia em grandes lesões multifocais ou durante a cirurgia, no entanto são necessários mais estudos para avaliar a utilidade de VELscope Vx no rastreamento do Câncer Oral (Cheng e Wright, 2011).

O VELscope Vx tem como pontos fortes: simples de usar e não invasivo, nenhum custo recorrente, fornece resultados em tempo real, pode ser usado por operadores após curta preparação, variabilidade do operador limitada e alta sensibilidade para qualquer distúrbio na mucosa oral, mas também tem algumas limitações tais como: necessita de um ambiente escuro, alto custo inicial de criação, sem registro permanente a menos que se fotografe e baixa especificidade para displasia, alta taxa de referência e sobretratamento (Awan *et al.*, 2011).

Atualmente, nenhuma evidência científica, nem o nível de habilidade clínica justifica o uso rotineiro do VELscope Vx na prática de medicina dentária. O dispositivo pode ser eficaz na distinção entre epitélios normais e anormais, mas não há nenhuma evidência de que pode distinguir os diferentes tipos de epitélio anormal, ou seja, o dispositivo tem mais probabilidade de detectar lesões orais mais comuns, tais como, úlceras aftosas,

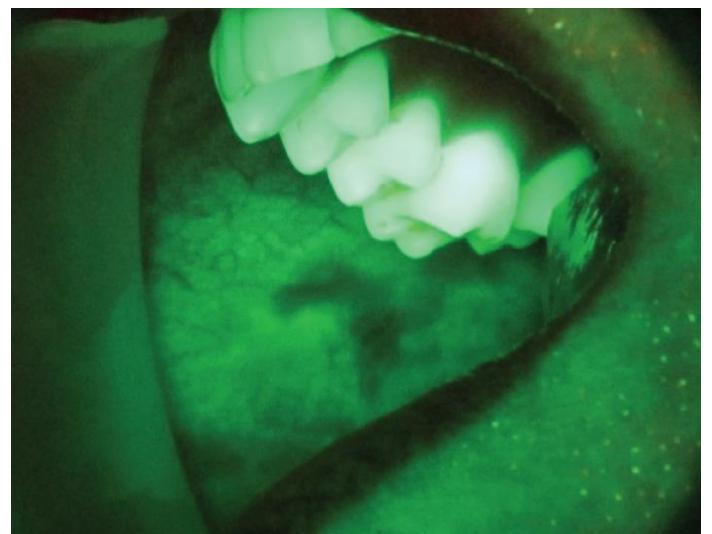
líquen plano e penfigóide bolhoso do que o Cancro Oral (Figura 9) (Balevi, 2010; Rana *et al.*, 2011).

O exame visual, táctil cuidadoso e sistemático de toda a cavidade oral continua a ser o “padrão ouro” para a detecção precoce de lesões potencialmente malignas e lesões malignas da mucosa oral (McNamara *et al.*, 2012).

Figura 8 – VELscope Vx (Retirado de Kalmar, 2006)



Figura 9 – Suspeita de líquen plano com uma área irregular verde escura para posterior biópsia (Retirado de Colebourne, 2013)



6.3.3. Identafi 3000 Ultra

O Identafi 3000 Ultra é o dispositivo mais recentemente desenvolvido que foi introduzido no mercado no início de 2009 (Cheng e Wright, 2011).

É uma nova técnica baseada na fluorescência que usa três tipos de luzes concebidas para serem usadas de uma forma sequencial para facilitar o exame intra-oral: a branca, a violeta (405 nm) e a verde-âmbar (545 nm) para excitar o tecido oral. Permite aos clínicos a realização do exame convencional com a luz branca. Seguidamente com a luz violeta observam as mudanças na autofluorescência do tecido, ou seja, vai haver um contraste entre o epitélio normal e o epitélio anormal ficando o epitélio normal com uma cor azul-esverdeada e o epitélio anormal com uma cor castanha-escura ou negra. Por último, com a luz verde-âmbar examinam as áreas de perda da autofluorescência, ou seja, os clínicos vão verificar que a vascularização no epitélio anormal está relativamente aumentada em relação à vascularização normal no tecido são. A vascularização no epitélio normal é bem definida em contraste com o epitélio anormal que é difusa (Figura 11) (Mendes *et al.*, 2011; Bhatia *et al.*, 2013).

Estas fontes de luz estão alojadas num dispositivo que se assemelha a um espelho dentário e que podem ser facilmente inseridas na cavidade oral. Como a luz fluorescente é usada são necessários óculos de protecção para a realização do exame para bloquear a luz de excitação violeta. Os óculos cor de rosa transmitem tanto a luz branca e verde-âmbar e podem ser mantidos durante todo o procedimento. Também são fornecidos óculos ao paciente. Os resultados iniciais sugerem que a adição da fluorescência no exame foi útil na identificação das características de lesões potencialmente malignas e lesões malignas. A 545 nm, a luz verde-âmbar exaltou a queratinização das lesões, muitas vezes tornando-as maiores e mais visíveis a olho nú e outra vantagem da utilização deste comprimento de onda foi a de que a vascularização superficial anormal foi reforçada. Isto permitiu que o clínico detectasse a vascularização na inflamação e na neoplasia, visto que os vasos se tornam maiores. Em contraste, as imagens de autofluorescência induzida pela luz violeta a 405 nm demonstraram a neovascularização mais profunda do estroma e alterações estromais na degradação do colagénio e da elastina que acompanham a progressão da neoplasia (Figura 10) (Lane *et al.*, 2012).

Este dispositivo combina as tecnologias de reflectância do tecido e de autofluorescência com uma luz branca convencional e foi projectado para identificar lesões na mucosa oral que não podem ser visíveis a olho nú, bem como determinar a necessidade de biópsia cirúrgica (Rethman *et al.*, 2010; Sweeny *et al.*, 2011).

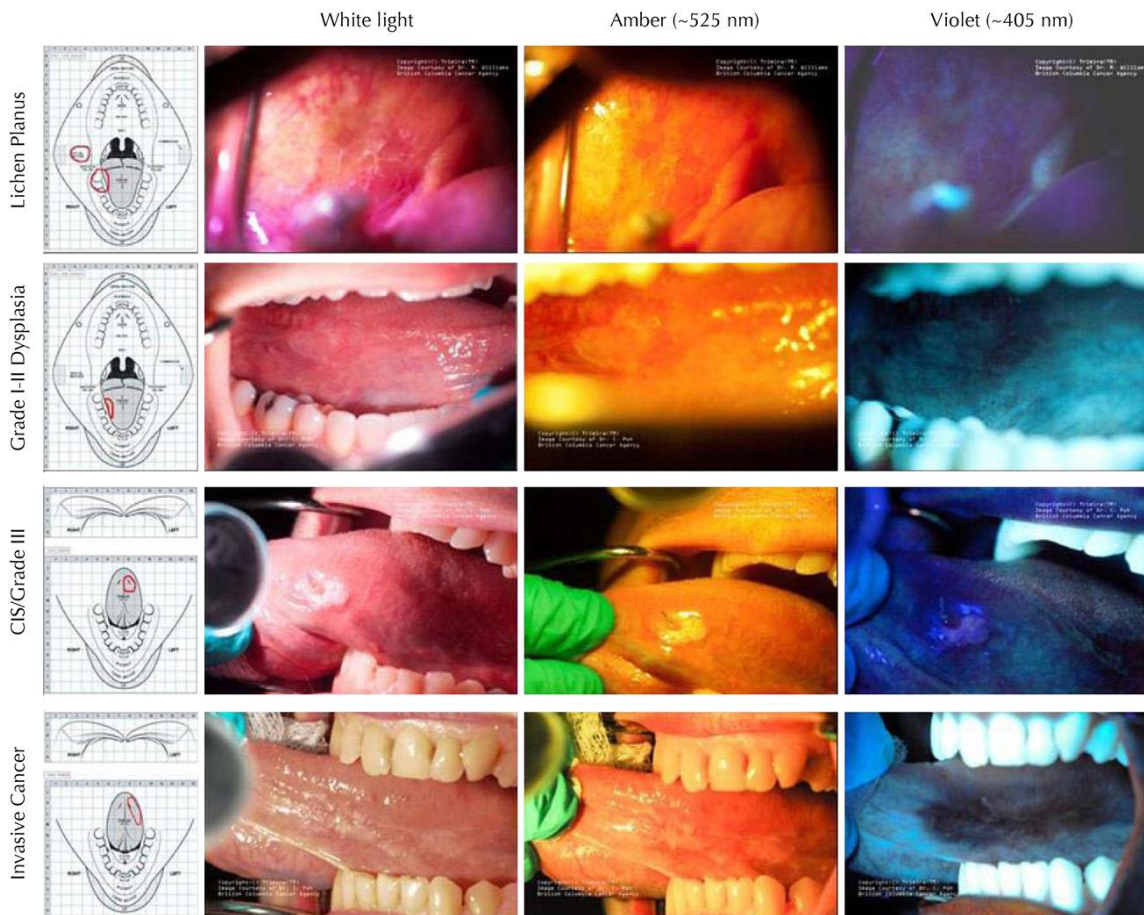
A vantagem deste dispositivo em relação ao VELscope Vx é o seu tamanho mais pequeno e ter facilidade de aceder a todos os tecidos da cavidade oral (Messadi, 2013).

De acordo com Nichols (2009) na sua prática clínica este dispositivo é especialmente útil para a análise de pacientes com doença disseminada, tais como, os pacientes com HPV, na identificação de lesões suspeitas e no local onde se vai realizar a biópsia. Infelizmente, segundo a literatura científica e de acordo com outros autores este dispositivo não vai de encontro com os ideais de Nichols (2009). Tanto Roblyer *et al.* (2009) como Vigneswaran *et al.* (2009) relataram uma sensibilidade de 95,9% a 100% e uma especificidade de 91,4% a 96,2% para a diferenciação de lesões potencialmente malignas e lesões malignas, ou seja, estes resultados eventualmente demonstram que este dispositivo não é tão eficaz como o autor Nichols (2009) referia ter na sua prática clínica.

Figura 10 – Identafi 3000 Ultra (Retirado de Lane *et al.*, 2012)



Figura 11 – Lesão na região da língua visualizada através das luzes branca, verde-âmbar e violeta (Retirado de Lane, 2012)



6.3.4. Orascope DK

O Orascope DK é um dispositivo portátil reutilizável que é alimentado por uma bateria com fonte LED que manifesta uma cor azul-branca e utiliza uma sonda reutilizável para transmitir luz a partir da fonte LED nos tecidos orais (Figura 12) (Mehrotra e Gupta, 2011).

Com o sistema Orascope, Microlux/DL e ViziLite, a mucosa oral é lavada com 1% de ácido acético durante 60 segundos. O ácido acético vai ajudar a remover restos da superfície (barreira glicoproteica) e faz com que as células epiteliais desidratem ligeiramente, aumentando os seus núcleos, e as células anormais absorvem e reflectem a luz azul-branca de uma forma diferente do que as células normais (Kalmar, 2006; Lingen *et al.*, 2008; Rhodus, 2009; Rethman *et al.*, 2010).

Infelizmente não existe nenhum estudo deste dispositivo que comprove a sua eficácia na identificação e distinção de lesões de baixo e alto risco de transformação maligna (Rethman *et al.*, 2010).

6.3.5. Microlux/ DL

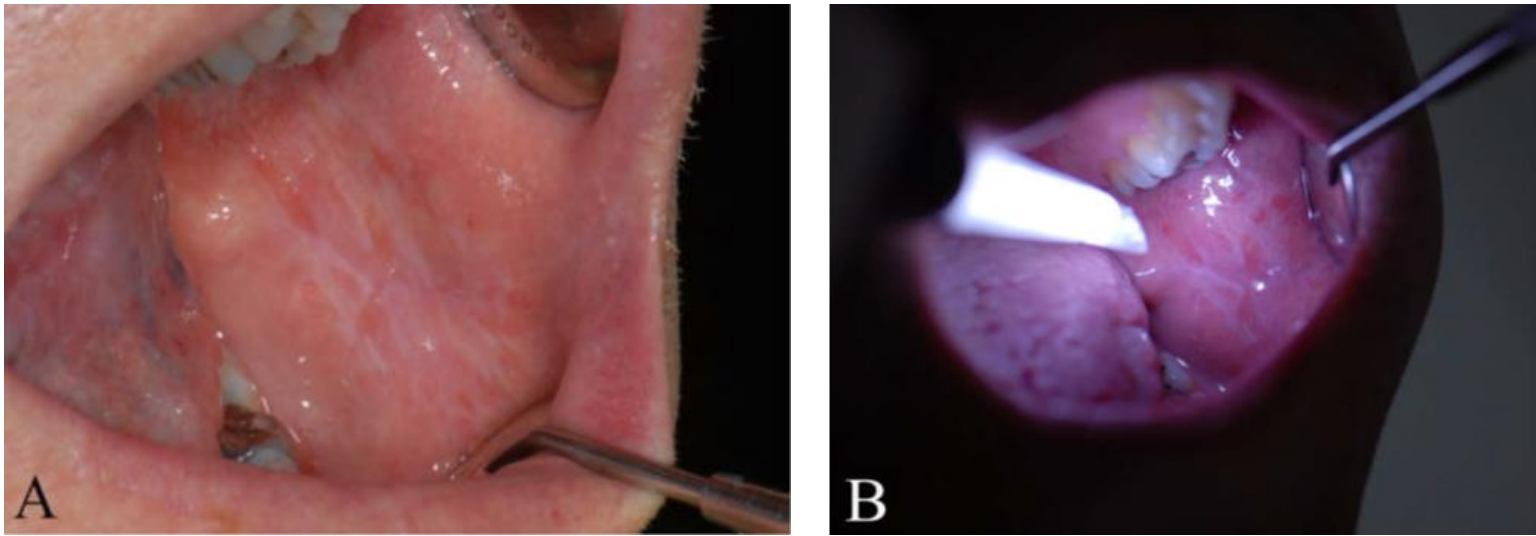
O Microlux/DL é um dispositivo portátil reutilizável que é alimentado por uma bateria com uma fonte LED que manifesta uma cor azul-branca e utiliza uma sonda reutilizável para transmitir fonte LED nos tecidos orais. Foi aprovado pela FDA para melhorar a identificação de lesões da mucosa oral. Actualmente há poucas evidências que este sistema melhore a detecção de lesões potencialmente malignas ou lesões malignas, o que a inspeção visual torna possível (Figura 12) (Kalmar, 2006).

A inspeção clínica da mucosa oral com auxílio da quimiluminescência com luz azul-branca foi recentemente sugerido para melhorar a identificação de alterações na mucosa oral (Fedele, 2009).

O Microlux/DL parece ser útil para reforçar a visibilidade e distinção das margens das lesões nas mucosas, mas não consegue distinguir lesões inflamatórias, traumáticas, lesões potencialmente malignas e lesões malignas. Além disso, não parece ser significativamente mais útil do que o exame clínico avaliado com luz branca. Assim, clinicamente não há provas suficientes para apoiar o uso do Microlux/DL como adjuvante do exame oral convencional, uma vez que não traz nenhum benefício para o custo adicional (MacIntosh *et al.*, 2009; Mendes *et al.*, 2011).

Num estudo prospectivo, a sensibilidade e especificidade de Microlux/DL para a detecção de lesões foram de 77% e 70% respectivamente, ou seja, estes resultados eventualmente demonstram que este dispositivo não é assim tão eficaz (Léston e Dios, 2010).

Figura 12 – A) Exame convencional da mucosa oral; B) Exame com Microlux/DL (Retirado de MacIntosh *et al.*, 2009)



6.3.6. ViziLite Plus with TBlue630 (FDA)

O ViziLite Plus foi o primeiro dispositivo aprovado pela FDA para uso nos EUA desde Novembro de 2001. É uma luz de quimiluminescência descartável, de uso único e caro que identifica características como o brilho da lesão, a nitidez, a textura e o tamanho. O kit contém uma solução de ácido acético a 1%, uma cápsula que é constituída por uma cápsula externa de plástico flexível e um tubo interior de vidro frágil. O exterior da cápsula contém ácido acetilsalicílico e o interior peróxido de hidrogénio. Para a sua activação, a cápsula é dobrada, quebrando o frasco de vidro de modo a que os produtos químicos reajam e produzam uma luz azul-branca com um comprimento de onda de 430-580 nm, que dura cerca de 10 minutos. O uso deste dispositivo destina-se a melhorar a distinção visual do epitélio normal de um epitélio anormal. Sob a iluminação azul-branca, o epitélio normal aparece com uma cor azulada, enquanto que o epitélio anormal aparece com uma cor aceto-branca, com margens mais claras, mais nítidas e distintas (Figura 13) (Epstein *et al.*, 2006; Farah e McCullough, 2006; Oh e Laskin, 2007; Patton *et al.*, 2008; Fedele, 2009; McIntosh *et al.*, 2009; Trullenque-Erikson *et al.*, 2009; Messadi, 2013).

Este dispositivo também contém azul de toluidina para a marcação da lesão acetobranca para posterior biópsia uma vez que a fonte luminosa é removida. Este dispositivo foi relatado para destaque de lesões de leucoplasia, bem como de lesões benignas, tais como leucoedema, queratose friccional, úlceras traumáticas, e líquen plano. Ultimamente a combinação do ViziLite Plus com azul de toluidina recebeu aprovação pela FDA como um adjuvante para exame visual da cavidade oral (Rethman *et al.*, 2010; Mehrota e Gupta, 2011; Farah *et al.*, 2012).

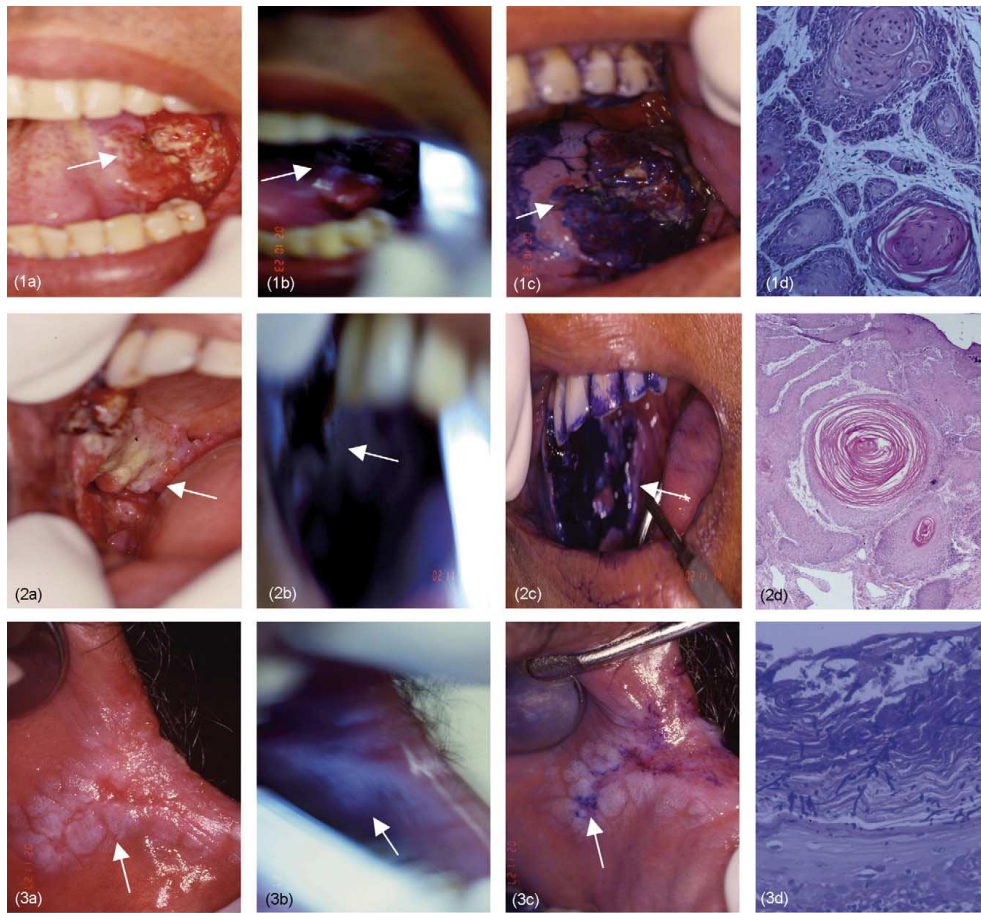
O teste ViziLite tem como desvantagem a elevada proporção de falsos-positivos e falsos-negativos, no entanto quando combinado com o azul de toluidina reduz o número de falsos negativos, apesar desta informação ter poucas evidências científicas publicadas até a data. Além disso, a quimiluminescência parece não ser específica, uma vez que não identifica a etiologia da lesão, e isso pode levar a uma biópsia desnecessária. A principal vantagem desta técnica é melhorar significativamente a nitidez das margens da lesão (Figura 14) (Ram *et al.*, 2004; Trullenque-Erikson *et al.*, 2009; Bouquot *et al.*, 2010; Mendes *et al.*, 2011).

Quanto ao diagnóstico histopatológico foi relatado que o ViziLite Plus tem alta sensibilidade e baixa especificidade sendo 100% e 0% respectivamente. Portanto, o sistema pode ser pouco ou muito limitado na avaliação de lesões orais clinicamente suspeitas (Léston e Dios, 2010; Cheng e Wright, 2011; Nair *et al.*, 2012; Sambandham *et al.*, 2013).

Figura 13 – Kit de ViziLite Plus with Tblue630 (FDA) (Retirado de Kalmar, 2006)



Figura 14 – Teste de ViziLite Plus with TBlue630 (FDA) (Retirado de Ram e Siar, 2004)



1a) Clinicamente é identificado carcinoma espinocelular na região posterior do bordo lateral esquerdo da língua; 1b) Teste de ViziLite positivo; 1c) Teste de azul de toluidina positivo; 1d) Carcinoma espinocelular histologicamente bem diferenciado; 2a) Clinicamente é identificado carcinoma espinocelular no trígono retromolar do lado direito; 2b) Teste de ViziLite positivo; 2c) Teste de azul de toluidina positivo; 2d) Carcinoma espinocelular histologicamente bem diferenciado; 3a) Clinicamente identificada leucoplasia na comissura labial; 3b) Teste de ViziLite positivo; 3c) Teste de azul de toluidina negativo; 3d) Histologicamente Candidíase hiperplásica crónica

7. Tratamento Cancro Oral

A decisão de qual modalidade a empregar depende de diversos factores, tais como, a função, a estética, a idade do paciente, o custo do tratamento, a condição médica do

paciente, a disponibilidade para o tratamento e os desejos do paciente (Mendenhall *et al.*, 2009).

O tratamento do Câncer Oral muitas vezes produz disfunção na fala, mastigação e deglutição. Também pode afetar a capacidade do paciente interagir socialmente, portanto deve ser considerado o mais debilitante e desfigurante de todos os cânceres (Fedele, 2009).

O plano de tratamento é desenvolvido por clínicos multidisciplinares e subsequente concordância da família e do paciente. As modalidades de tratamento curativo podem ser a cirurgia, a radioterapia ou uma combinação de ambas. A quimioterapia pode ser usada com essas modalidades para melhorar a cura e preservar a função. Se a sobrevivência do paciente estiver em questão a escolha pode ser apenas por medidas paliativas para garantir o controle da dor e a qualidade de vida. A maioria das grandes incapacidades funcionais após o tratamento estão relacionadas com o volume da doença, do grau de radiação, e ou quimioterapia necessária para o tratamento que se refere a complicações pós-operatórias, incluindo a extensão da mandíbula ou perda de tecido, a redução da mobilidade da língua, cárie, perda dentária, xerostomia, trismo, diminuição do paladar e da mastigação, risco de osteorradionecrose e anestesia da cavidade oral (Rhodus, 2009).

A literatura científica comprova que a probabilidade de cura para lesões em fase inicial é semelhante após cirurgia ou radioterapia (Mendenhall *et al.*, 2009).

7.1. Cirurgia

Para realizar o tratamento cirúrgico antes de mais um conselho interdisciplinar das diversas áreas médicas (cirurgia maxilofacial, otorrinolaringologia, radioterapia, oncologia, patologia e radiologia) avalia as circunstâncias individuais do paciente como é o exemplo se as margens livres de ressecção do tumor podem ser alcançadas e se a qualidade de vida no pós-operatório pode ser esperada para o paciente (Wolff *et al.*, 2012).

A literatura científica tem comprovado que tumores muito pequenos (menor que 2 cm de diâmetro) têm taxas de cura semelhantes com cirurgia e radioterapia, no entanto, há que ter em conta os efeitos laterais que são geralmente maiores depois da radioterapia do que após a cirurgia. Tumores de grandes dimensões são melhor curados cirurgicamente do que com a radioterapia, embora o tratamento adequado seja a terapia multimodal (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) (Biglioli, 2009).

7.2. Radioterapia

A radioterapia é a modalidade terapêutica para o tratamento locorregional do câncer que atinge as células neoplásicas, como também as células normais que se encontram na região adjacente ao tumor. Quando essa radiação ionizante se dá na região de cabeça e pescoço produz alterações reversíveis e irreversíveis dependentes da fonte, do campo e das doses de radiação ocorrendo principalmente na mucosa oral, nas glândulas salivares, nas estruturas de suporte dentário e nos dentes. As reações adversas à radioterapia irão depender do volume e do local irradiados, da dose total, do fracionamento, da idade, das condições clínicas do paciente e dos tratamentos associados. São classificadas em agudas (mucosite ou estomatite) e crônicas (xerostomia, cárie de radiação, trismo, alterações no paladar, dermatite, necrose de tecidos moles e osteorradionecrose). É de suma importância que o Médico Dentista proceda à realização de tratamentos preventivos que devem anteceder à radioterapia ou à quimioterapia, tais como: controlo de cárie e doença periodontal, remoção de restos radiculares e refazer restaurações com infiltrações. Desse modo pode-se evitar o aparecimento de doenças com quadro clínico doloroso e de difícil solução após as modificações inerentes ao tratamento das neoplasias (Jham e Freire, 2006; Santos *et al.*, 2010).

Este método de tratamento pode ser usado como modalidade terapêutica isolada para neoplasias malignas primárias da cavidade oral, sem envolvimento óbvio de linfonodos, e também para tumores inoperáveis (Scully, 2009).

Pode ser administrada através de diferentes técnicas: A radioterapia 2D, a radioterapia conformacional ou 3D, a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), a *volumetric*

modulated arc therapy (VMAT), a radioterapia guiada por imagem (IGRT), a radioterapia hiperfraccionada, a tomoterapia e a braquiterapia (Santos e Teixeira, 2011).

A radioterapia com ou sem quimioterapia é geralmente empregada em três situações: a) adjuvante à cirurgia primária para melhorar o controle locorregional para casos com características patológicas desfavoráveis, b) tratamento primário para os casos que não toleram ou não são adequados para a cirurgia e c) tratamento conservador em situações em que a doença é persistente ou recorrente (Huang e O`Sullivan, 2013).

É normalmente aplicada após a cirurgia devido à dificuldade de remover cirurgicamente o tecido irradiado conforme os tecidos se tornam fibrosados e tendem a diminuir o tempo de cura. As principais vantagens da radioterapia isolada em relação à cirurgia são as complicações mais suaves após o tratamento e a melhoria da qualidade de vida enquanto que a cirurgia de tumores avançados pode levar a 1 a 2% de morte no pós-operatório, bem como extensa perda permanente da função das estruturas orais, por estas razões, a radioterapia por si só é o tratamento de escolha para aqueles cânceres que tem recorrência e sobrevida semelhante a taxas como a cirurgia isolada ou com radioterapia combinada (Deng *et al.*, 2011).

7.3. Quimioterapia

A quimioterapia ganhou importância na última década fortalecendo e complementando a eficácia da radioterapia. O objectivo da quimioterapia isolada não é a cura do tumor, mas sim atrasar a progressão da doença. Em casos avançados, o seu papel é meramente paliativo (Biglioli, 2009).

É uma terapia sistémica que visa destruir as células malignas que se dividem rapidamente, a fim de controlar a disseminação de tumores e metástases. Embora não seja geralmente uma modalidade curativa isolada para tumores da cabeça e pescoço, esta pode ser utilizada antes da cirurgia (indução) e simultaneamente com irradiação pós-cirúrgica (quimiorradioterapia) ou ambos. Actualmente a quimiorradioterapia concomitante é quase padrão no tratamento de cânceres avançados da cabeça e pescoço,

em que o regime mais comum consiste de cisplatina a 100 mg/m^2 de dose diária (Deng *et al.*, 2011).

No contexto da doença metastizada à distância ou recidivada em paciente previamente tratado, é hoje, consensual que a associação de quimioterapia com sais de platina (cisplatina ou carboplatina) com 5-fluorouracilo e cetuximab é, actualmente, o tratamento *standard* (Santos e Teixeira, 2011).

III. Conclusão

O Câncer Oral é um problema de saúde pública que mata milhões de pessoas em todo o mundo.

No sentido de solucionar este problema as organizações de saúde têm-se esforçado para criar estratégias para auxiliar os profissionais no rastreamento do Câncer Oral. Nesta medida foram desenvolvidos para além dos métodos de diagnóstico convencionais vigentes, os auxiliares clínicos de diagnóstico.

Estas tecnologias segundo a literatura científica mostraram-se inconsistentes para uso pelo profissional, quando este não possui competências adequadas na identificação e diferenciação de lesões potencialmente malignas.

Segundo a OMS, o Médico Dentista tem um papel importante em relação aos outros profissionais de saúde no reconhecimento de mudanças em lesões em estadios iniciais, tendo sempre em conta a localização, o tamanho e as características de cor e de forma, o que constitui um dos pontos-chave para reduzir a mortalidade, a morbilidade e os custos de tratamento. Por esta razão, o atraso no diagnóstico tem contribuído para a diminuição da taxa de sobrevivência dos pacientes.

O azul de toluidina, auxiliar padrão, revelou vantagem em delinear a extensão da displasia ou carcinomas quando as excisões são planeadas, útil na obtenção do controlo marginal e em seleccionar o sítio para uma biópsia, no entanto, não distingue lesões potencialmente malignas e malignas na população em geral.

Não existem estudos que demonstrem a utilidade do VELscope Vx como auxiliar no diagnóstico de lesões potencialmente malignas e de lesões malignas em pacientes de baixo risco ou quando utilizado pelo Médico Dentista em cuidados primários, mas sim como um auxiliar para a inspeção visual e palpação.

Neste momento, o dispositivo só pode ser recomendado para excluir qualquer lesão suspeita pois tem mais probabilidade de detectar lesões orais mais comuns do que Cancro Oral.

O Identafi 3000 Ultra tem como vantagens a luz verde-âmbar que exalta a queratinização das lesões tornando-as maiores e mais visíveis, visto que é o único dispositivo que discrimina lesões que não são detectáveis a olho nú, e reforça a vascularização superficial anormal num comprimento de onda de 545 nm. Em comparação com o VELscope Vx é um dispositivo de tamanho mais pequeno e com maior facilidade de aceder a todos os tecidos da cavidade oral.

O Orascope DK não tem nenhum estudo que comprove a sua eficácia na identificação e distinção de lesões de baixo risco e de alto risco.

O Microlux/DL clinicamente não demonstrou ser útil como adjuvante com o exame oral convencional.

O ViziLite Plus identifica características como o brilho da lesão, a nitidez, a textura e o tamanho. O seu teste tem como desvantagem a elevada proporção de falsos-positivos e falsos-negativos, no entanto, quando associado ao azul de toluidina há redução de falsos-negativos, apesar desta informação não ter sido comprovada até à data na literatura científica.

Tendo em conta tudo o que foi referido anteriormente denota-se que a história médica, o exame clínico, o exame histopatológico e a biópsia das lesões da cavidade oral ainda permanecem como “padrão ouro” para a detecção do Cancro Oral, apesar do desenvolvimento de novas técnicas e instrumentos de diagnóstico.

É essencial que as organizações de saúde continuem a investir na formação das populações e profissionais, a fim de haver uma consciencialização sobre o impacto do Cancro Oral na saúde e, por sua vez, permitir que os profissionais estejam cada mais aptos para identificar e diferenciar lesões anteriores a esta condição, e só aí estes auxiliares terão o devido valor para o diagnóstico.

Concluindo, se fossemos escolher um auxiliar clínico de diagnóstico para o rastreamento do Câncer Oral, o mais indicado seria o Identafi 3000 Ultra, pela sua particularidade de permitir diferenciar lesões que não são visíveis a olho nu e também por ser mais detalhado pelo uso de três luzes com funções distintas, sendo só útil clinicamente para profissionais experientes em Medicina Oral para auxiliar no diagnóstico da lesão, evitando assim stress desnecessário no paciente, em algumas situações, de uma possível biópsia.

IV. Bibliografia

Alfaya, T. *et alii* (2012). Eritroplasia bucal: aspectos de interesse ao cirurgião-dentista. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, 14 (1), pp. 94-97.

Awan, K. *et alii* (2011). Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscopeTM) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncology*, 47 (4), pp. 274-277.

Baeten, J. *et alii* (2014). Molecular imaging of oral premalignant and malignant lesions using fluorescently labeled lectins. *Translational Oncology*, 7 (2), pp. 213-220.

Balevi, B. (2010). Assessing the usefulness of three adjunctive diagnostic devices for oral cancer screening: a probabilistic approach. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 39 (2), pp. 171-176.

Bathia, N. *et alii* (2013). Advances in Optical Adjunctive Aids for Visualisation and Detection of Oral Malignant and Potentially Malignant Lesions. *International Journal of Dentistry*, Volume 2013, pp. 1-17.

Biglioli, F. (2009). Surgical therapy of oral cancer. *Minerva Stomatologica*, 58 (4), pp. 157-180.

Binnie, V. (2008). Addressing the topic of smoking cessation in a dental setting. *Periodontology 2000*, 48, pp. 170-178.

Bouquot, J. *et alii* (2010). Oral Precancer and Early Cancer Detection in Dental Office – Review of News Technologies. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*, 2 (3), pp. 47-63.

Brocklehurst, P. *et alii* (2013). Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11, pp. 1-32.

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

Cohan, D. *et alii* (2009). Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 17 (2), pp. 88-94.

Colebourne, R. (2013). Mouth cancer screening. [Em linha]. Disponível em <[http://www.eveshamdental.co.uk/userfiles/files/Private%20Dentistry%20Jan%202013%20Mouth%20Cancer%20Screening%20article\(1\).PDF](http://www.eveshamdental.co.uk/userfiles/files/Private%20Dentistry%20Jan%202013%20Mouth%20Cancer%20Screening%20article(1).PDF)>. [Consultado em 26/02/2014].

Deng, H. *et alii* (2011). The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals. *Australian Dental Journal*, 56 (3), pp. 244-252.

Epstein, J. e Guneri, P. (2009). The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 17 (2), pp. 79-87.

Epstein, J. *et alii* (2002). Advances in the Diagnosis of Oral Premalignant and Malignant Lesions. *Journal (Canadian of Dental Association)*, 68 (10), pp. 617-621.

Epstein, J. *et alii* (2006). The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Special Care in Dentistry*, 26 (4), pp. 171-174.

Eusterman, V. (2011). History and Physical Examination Screening and Diagnostic testing. *Otolaryngologic clinics of North America*, 44 (1), pp. 1-29.

Farah, C. e McCullough, M. (2006). A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncology*, 43 (8), pp. 820-824.

Farah, C. *et alii* (2012). Oral Cancer and Potentially Cancerous Lesions – Early Detection and Diagnosis. [Em linha]. Disponível em <<http://cdn.intechopen.com/pdfs/31754.pdf>>. [Consultado em 25/02/2014].

Fedele, S. (2009). Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head & Neck Oncology*, 1 (5), pp. 1-6.

Foulkes, M. (2013). Oral Cancer: Risk factors, treatment and nursing care. *Nursing standard*, 28 (8), pp. 49-57.

Galbiatti, A. *et alii* (2013). Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 79 (2), pp. 239-247.

Gandolfo, S. *et alii* (2006). Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: Clinical and histological assessment. *Oral Oncology*, 42 (1), pp. 89-95.

Garcia de Sousa, F. e Rosa, L. (2008). Líquen plano bucal: considerações clínicas e histopatológicas. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 74 (2), pp. 284-292.

Guneri, P. *et alii* (2010). The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40 (2), pp. 155-161.

Hanken, H. *et alii* (2013). The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscopeTM) – a single blinded clinical evaluation. *Head & Face Medicine*, 9 (23), pp. 1-7.

Huang, S. e O`Sullivan, B. (2013). Oral cancer: current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 18 (2), pp. 233-240.

Huber, M. (2013). Adjunctive Diagnostic Aids in Oral Cancer Screening: An Update. *Texas Dental Journal*, 129 (5), pp. 471-480.

Jham, B. e Freire, A. (2006). Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologista*, 72 (5), pp. 704-708.

Johnson, G. e Guthmiller, J. (2007). The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontology 2000*, 44, pp. 178-194.

Kalmar, J. (2006). Advances in the detection and diagnosis of oral precancerous and cancerous lesions. *Oral and Maxillofacial surgery clinics of North America*, 18 (4) pp. 465-482.

Kugimoto, T. *et alii* (2012). Development of oral cancer screening test by detection of squamous cell carcinoma among exfoliated oral mucosal cells. *Oral Oncology*, 48 (9), pp. 794-798.

Kujan, O. *et alii* (2005). Evaluation of screening strategies for improving oral cancer Mortality: A cochrane systematic review. *Journal of Dental Education*, 69 (2), pp. 255-265.

Lane, P. *et alii* (2012). Has Fluorescence Spectroscopy Come of Age? A Case Series of Oral Precancers and Cancers Using White Light, Fluorescent Light at 405 nm, and Reflected Light at 545 nm using the Trimira Identafi 3000. *Gender Medicine*, 9 (suppl 1), pp. 25-35.

Léston, J. e Dios, P. (2010). Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncology*, 46 (6), pp. 418-422.

Lingen, M. *et alii* (2008). Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncology*, 44 (1), pp. 10-22.

López-Journet, P. e De la Mano-Espinosa, T. (2010). The efficacy of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice: an update. *International Journal of Dental Hygiene*, 9 (2), pp. 97-100.

Martins, R. *et alii* (2008). Lesões cancerizáveis na cavidade bucal. *Revista do Instituto de Ciências da Saúde*, 26 (4), pp. 467-476.

McIntosh, L. *et alii* (2009). The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DLTM) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncology*, 45 (12), pp. 227-231.

McNamara, K. *et alii* (2012). The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114 (5), pp. 636-643.

Mehrotra, R. e Gupta, D. (2011). Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head & Neck Oncology*, 3 (33), pp. 1-8.

Mehrotra, R. *et alii* (2010). A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *The Journal of the American Dental Association*, 141 (2), pp. 151-156.

Mendenhall, W. *et alii* (2009). Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *The Laryngoscope*, 119 (10), pp. 1994-1999.

Mendes, S. *et alii* (2011). Techniques for Precancerous Lesion Diagnosis. *Journal of Oncology*, Volume 2011, pp. 1-5.

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

Motta do Canto, A. *et alii* (2010). Líquen plano oral (LPO): diagnóstico clínico e complementar. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85 (5), pp. 669-675.

Nair, D. *et alii* (2012). Oral Cancer: Premalignant conditions and screening- an update. *Journal of cancer research and therapeutics*, 1, pp. 57-66.

Natarajan, E. *et alii* (2010). Contemporary Concepts in the Diagnosis of Oral Cancer and Precancer. *Dental Clinics of the North America*, 55 (1), pp. 63-88.

Neville, B. *et alii* (2009). Patologia Oral e Maxilofacial. In: Neville, B. *et alii* (Ed.). *Infecções Virais*. Terceira Edição. Rio de Janeiro, RJ, Elsevier, p. 280.

Neville, B. *et alii* (2009). Patologia Oral e Maxilofacial. In: Neville, B. *et alii* (Ed.). *Patologia Epitelial*. Terceira Edição. Rio de Janeiro, RJ, Elsevier, p. 403.

Neville, B. *et alii* (2009). Patologia Oral e Maxilofacial. In: Neville, B. *et alii* (Ed.). *Doenças Dermatológicas*. Terceira Edição. Rio de Janeiro, RJ, Elsevier, pp. 784-790.

Nichols, M. (2009). Multispectral Optical Examination of Oral Lesions in High-Risk Populations. *Catalyst Magazine*, 4, pp. 41-42.

Oh, E. e Laskin, D. (2007). Efficacy of the ViziLite System in the Identification of Oral Lesions. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65 (3), pp. 424-426.

Onofre, M. *et alii* (2001). Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 91 (5), pp. 535-540.

Patton, L. *et alii* (2008). Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis. *The Journal of the American Dental Association*, 139 (7), pp. 896-905.

Paulis, M. (2009). The Influence of Patient Education by the Dental Hygienist: Acceptance of the Fluorescence Oral Cancer Exam. *Journal of Dental Hygiene*, 83 (3), pp. 134-140.

Ram, S. e Siar, C. (2004). Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34 (5), pp. 521-527.

Rana, M. *et alii* (2011). Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *European Journal of Cancer Prevention*, 21 (5), pp. 460-466.

Registo Oncológico Nacional. [Em linha]. Disponível em <http://www.roreno.com.pt/images/stories/pdfs/ro_nacional2007.pdf>. [Consultado em 03/06/2014].

Rethman, M. *et alii* (2010). Evidence-Based Clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *Journal of the American Dental Association*, 141 (5), pp. 509-520.

Rhodus, N. (2009). Oral Cancer and Precancer: Improving Outcomes. *Compendium of continuing education in dentistry*, 30 (8), pp. 486-498.

Sambandham, T. *et alii* (2013). The Application of ViziLite in Oral Cancer. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7 (1), pp. 185-186.

Santos, L. e Teixeira, L. (2011). Oncologia Oral. In: Santos, L.L. e Teixeira, L.M. (Ed.). *Avaliação da cavidade oral e exames auxiliares de diagnóstico*. Lisboa, PT, Lidel – Edições técnicas, Lda, pp. 19-20.

Santos, L. e Teixeira, L. (2011). Oncologia Oral. In: Santos, L.L. e Teixeira, L.M. (Ed.). *Formas de apresentação do Cancro Oral*. Lisboa, PT, Lidel – Edições técnicas, Lda, p. 51.

Santos, L. e Teixeira, L. (2011). Oncologia Oral. *In: Santos, L.L. e Teixeira, L.M. (Ed.). Modalidades terapêuticas e algoritmo de ativação.* Lisboa, PT, Lidel – Edições técnicas, Lda, pp. 73-86.

Santos, M. *et alii* (2010). Factores de risco em radioterapia de cabeça e pescoço. *Revista Gaúcha de Odontologia*, 58 (2), pp. 191-196.

Sarode, S. *et alii* (2011). Early detection of oral cancer: Detector lies within. *Oral Oncology*, 48 (3), pp. 193-194.

Scheer, M. *et alii* (2011). Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 111 (5), pp. 568-577.

Scully, C. (2009). Medicina Oral e Maxilofacial: Bases do diagnóstico e tratamento. *In: Scully C. (Ed.). Condições bucais comuns e importantes.* Segunda Edição. Rio de Janeiro, RJ, Elsevier, p. 188.

Sham, A.S. *et alii* (2003). The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Medical Journal*, 9 (4), pp. 271-277.

Soames, J. e Southam, J. (2008). Patologia Oral. *In: Soames, J.V. e Southam, J.C. (Ed.). Infecções da Mucosa Oral: Glossite Romboidal Mediana.* Quarta Edição. Rio de Janeiro, RJ, Guanabara Koogan, pp. 161-162.

Sweeny, L. *et alii* (2011). Assessment of Tissue Autofluorescence and Reflectance for Oral Cavity Cancer Screening. *Otolaryngology – Head Neck Surgery*, 145 (6), pp. 956-960.

Trullenque-Eriksson, A. *et alii* (2009). Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 14 (5), pp. 210-216.

Warnakulasuriya, S. *et alii* (2010). Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *International Dental Journal*, 60 (1), pp. 7-30.

Wolff, K-D. *et alii* (2012). The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Deutsches Arzteblatt International*, 109 (48), pp. 829-835.