

Jennifer Yolanda Mendes Monteiro

Oncologia Oral: Prevenção e Tratamento da Mucosite

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017

Jennifer Yolanda Mendes Monteiro

Oncologia Oral: Prevenção e Tratamento da Mucosite

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017

Jennifer Yolanda Mendes Monteiro

Oncologia Oral: Prevenção e Tratamento da Mucosite

Orientador: Prof. Doutora Augusta Silveira

*“Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em
Medicina Dentária.”*

RESUMO

Uma neoplasia maligna é uma lesão com origem na proliferação não controlada de células, as unidades elementares que constituem os vários tecidos do organismo humano.

As neoplasias malignas da cabeça e pescoço representam uma área preocupante no exercício da Medicina Dentária sendo o tumor maligno mais prevalente e agressivo nesta região anatómica, o carcinoma espinocelular.

Anualmente são diagnosticados 400.000 novos casos de patologia oncológica de cabeça e pescoço em todo o mundo.

A exposição a fatores de risco torna os indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de cancro oral, devendo, sempre que possível, ser evitada. Alguns dos fatores de risco mais importantes na carcinogénese oral são: o tabaco, o álcool, a exposição ocupacional, a exposição a fontes de radiação, os fatores hereditários, os polimorfismos genéticos, os fatores biológicos, os fatores nutricionais e uma saúde oral precária.

O diagnóstico precoce é fundamental em oncologia. Para a realização de um diagnóstico correto e atempado, é fundamental elaborar uma adequada história clínica. O exame intra e extra-oral devem fazer parte da rotina de observação de cada paciente nas consultas de Medicina Geral e Familiar e de Medicina Dentária. O autoexame da cavidade oral tem sido indicado como um aliado na deteção precoce do cancro oral.

A Medicina Dentária exerce um importante papel em Oncologia Oral: na prevenção e no diagnóstico precoce; na preparação da cavidade oral que irá sofrer os impactos dos tratamentos oncológicos; e numa fase de reabilitação e reconstrução.

Neste contexto, o controlo da mucosite oral continua a ser um importante desafio clínico para a equipa multidisciplinar, na qual a Medicina Dentária se deverá incluir.

A incidência da mucosite oral atinge até 98% e varia em função do tipo de tratamento, do tipo de patologia e de fatores relacionados com o paciente oncológico.

A idade, o género, o estado da saúde e oral – nos quais se inclui a função secretora salivar, os hábitos de higiene oral, os fatores genéticos e metabólicos, o índice de massa

corporal, a função renal, a presença de hábitos tabágicos e uma história de tratamento oncológico anterior são fatores relacionados com o paciente oncológico que contribuem para aumento do risco de mucosite oral.

A mucosite oral apresenta-se como uma inflamação da mucosa secundária ao tratamento oncológico (quimioterapia e radioterapia) que ocorre na cavidade oral. Esta inflamação provoca dor intensa, ulceração da mucosa, dificuldade na deglutição e predisposição para o desenvolvimento de infecções orais que podem evoluir para infecções sistêmicas.

A mucosite oral é caracterizada como tendo cinco fases: a iniciação, a geração de mensagens, a sinalização e amplificação, a ulceração e inflamação, e a cura ou reparação/cicatrização.

O tratamento da mucosite baseia-se no uso de anestésicos, anti-inflamatórios e antimicrobianos. Outra forma importante de minimizar as consequências da mucosite oral e melhorar o prognóstico – por norma reservado – é através de uma excelente manutenção da saúde oral.

A melhor terapêutica para a mucosite oral é a sua prevenção. Recomenda-se uma intervenção multidisciplinar e o estabelecimento de protocolos cuidadosos, com educação de pacientes e profissionais, no sentido de garantir o seu cumprimento.

Os profissionais de saúde oral devem ser integrados nas equipas de prevenção e tratamento da mucosite oral. Uma aproximação entre o paciente oncológico e o Médico Dentista – formado e preparado para atuar em oncologia oral – permite iniciar protocolos clínicos corretos, de forma atempada, com potencial para reduzir substancialmente a taxa de incidência e a morbilidade associada a mucosite oral. Pela formação que têm, os Médicos Dentistas podem acrescentar valor às equipas multidisciplinares e claros benefícios ao paciente oncológico.

PALAVRAS-CHAVE: “cancro oral”, “mucosite oral”, “carcinoma espinocelular”, “epidemiologia”, “fatores de risco”, “radioterapia” e “quimioterapia”.

ABSTRACT

A malignant neoplasm is an injury originating from the uncontrolled proliferation of cells, the elemental units that make up the various tissues of the human organism.

Malignant neoplasms of the head and neck represent a worrying area in the practice of Dentistry, being the most prevalent and aggressive malignant tumor in this anatomical region, squamous cell carcinoma.

400.000 new cases of head and neck oncology are diagnosed annually around the world.

Exposure to risk factors makes individuals more susceptible to the development of oral cancer and, where possible, should be avoided. Some of the most important risk factors for oral carcinogenesis are: tobacco, alcohol, occupational exposure, exposure to radiation sources, hereditary factors, genetic polymorphisms, biological factors, nutritional factors, and poor oral health.

Early diagnosis is critical in oncology. In order to make a correct and timely diagnosis, an adequate clinical history is essential. The intra and extra-oral examination should be part of the observation routine of each patient in General and Family Medicine and Dental Medicine consultations. Oral cavity self-examination has been indicated as an ally in the early detection of oral cancer.

Dental Medicine plays an important role in Oral Oncology: in prevention and early diagnosis; in the preparation of the oral cavity that will suffer the impacts of oncological treatments; and in a rehabilitation and reconstruction phase.

In this context, the control of oral mucositis continues to be an important clinical challenge for the multidisciplinary team in which Dental Medicine should be included.

The incidence of oral mucositis reaches 98% and varies according to the type of treatment, the type of pathology and factors related to the cancer patient.

Age, gender, health and oral status - including salivary secretory function, oral hygiene habits, genetic and metabolic factors, body mass index, renal function, presence of smoking habits and a history of previous cancer treatment are factors related to cancer patients that contribute to an increased risk of oral mucositis.

Oral mucositis presents as an inflammation of the mucosa secondary to oncologic treatment (chemotherapy and radiotherapy) that occurs in the oral cavity. This inflammation causes intense pain, ulceration of the mucosa, difficulty in swallowing and predisposition for the development of oral infections that can evolve into systemic infections.

Oral mucositis is characterized as having five phases: initiation, generation of messages, signaling and amplification, ulceration and inflammation, and healing or repair/healing.

The treatment of oral mucositis is based on the use of anesthetics, anti-inflammatories and antimicrobials. Another important way to minimize the consequences of oral mucositis and improve the prognosis - by default - is through excellent oral health maintenance.

The best therapy for oral mucositis is prevention. It is recommended a multidisciplinary intervention and the establishment of careful protocols, with education of patients and professionals, in order to guarantee their fulfillment.

Oral health professionals should be integrated into oral mucositis prevention and treatment teams. An approach between the oncologic patient and the Dentist - trained and prepared to act in oral oncology - allows to initiate correct clinical protocols, in a timely manner, with the potential to substantially reduce the incidence rate and morbidity associated with oral mucositis. Because of the training they have, the Dentists can add value to the multidisciplinary teams and clear benefits to the cancer patient.

KEYWORDS: “oral cancer”, “oral mucositis”, “squamous cell carcinoma”, “epidemiology”, “risk factors”, “radiotherapy” and “chemotherapy”.

DEDICATÓRIAS

Dedico esta dissertação de mestrado aos meus pais, Berta Mendes e Manuel Carvalho, que ao longo da minha existência sempre me apoiaram em todos os momentos de dúvida e incerteza, nas quedas e fraquezas, lutas e controvérsias.

Nada é mais importante do que a presença dos pais na formação profissional, pessoal e familiar. Seja pelo exemplo ou motivação, os pais são o alicerce da vida.

“O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis”.

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Berta Mendes e Manuel Carvalho, e ao meu irmão Cristofer Monteiro, pelo eterno orgulho da nossa caminhada, pelo apoio, compreensão, ajuda, e por todo o esforço ao longo deste percurso académico.

Ao meu namorado, Fábio Bessa, pelo carinho, amor, compreensão, cumplicidade e apoio para conseguir alcançar os meus objetivos.

Às minhas amigas e colegas de curso, pela cumplicidade, ajuda e amizade. Em especial, à Teresa Rodrigues, que me acompanhou nesta caminhada, quer a nível académico quer a nível pessoal, nos quais partilhamos momentos inesquecíveis e que irão perdurar para sempre na minha memória e no meu coração.

À minha orientadora, Prof. Doutora Augusta Silveira, pelo incentivo, compreensão, disponibilidade e simpatia com o qual me orientou nesta dissertação de mestrado.

A todos os professores que acompanharam o meu percurso académico e contribuíram para a minha formação.

A todos os funcionários que desempenham as suas funções com carinho e colaborando para formação dos alunos.

“Tenho em mim todos os sonhos do mundo”.

Fernando Pessoa

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| ÍNDICE DE FIGURAS | 8 |
| ÍNDICE DE TABELAS | 9 |
| ÍNDICE DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS..... | 10 |
| INTRODUÇÃO..... | 12 |
| DESENVOLVIMENTO..... | 16 |
| 1. Materiais e Métodos | 16 |
| 2. Oncologia Oral | 17 |
| 2.1. Definições e Conceitos..... | 17 |
| 2.2. Epidemiologia | 20 |
| 2.3. Fatores de Risco | 24 |
| 2.4. Diagnóstico e Prognóstico..... | 34 |
| 2.5. Tratamento | 38 |
| a) Efeitos Laterais da Terapêutica..... | 41 |
| 2.6. Prevenção | 45 |
| 3. Mucosite em Oncologia Oral..... | 47 |
| 3.1. Definições e Conceitos..... | 47 |
| 3.2. Epidemiologia | 50 |
| 3.3. Diagnóstico..... | 52 |
| 3.4. Prognóstico..... | 55 |
| 3.5. Tratamento | 59 |
| 3.6. Prevenção | 64 |
| CONCLUSÃO..... | 66 |
| BIBLIOGRAFIA | 69 |
| ANEXOS..... | 85 |

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo de 5 fases para caracterizar os principais passos no desenvolvimento e resolução (adaptado de Mallick, S. et al., 2015)..... 49

Figura 2 - Distribuição dos graus de MO conforme o tratamento oncológico (adaptado de Araújo, S. et al., 2015; Santos, R. et al., 2011)..... 51

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Taxas de incidência bruta e padronizada por 100.000 de tumores malignos por localização e sexo, 2010 (adaptado de RORENO, 2010) | 22 |
| Tabela 2 - Sobrevivência a 5 anos no cancro oral (%) (adaptado de Azul, M. A. et al., 2014)..... | 23 |
| Tabela 3 - Guia de Avaliação da Saúde Oral (adaptado de Santos, L. et al., 2011; ASADOCORAL, 2016) | 35 |
| Tabela 4 - Classificação Tumor-Gânglio Linfático-Metástases (TNM)..... | 36 |
| Tabela 5 - Classificação da MO segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).... | 52 |
| Tabela 6 - Classificação da MO segundo o Instituto Nacional de Cancro (EUA) | 52 |
| Tabela 7 - Fatores relacionados com o paciente que contribuem para aumento do risco para MO: incidência e mau prognóstico (adaptado de Eilers, J. e Million, R., 2007).... | 58 |
| Tabela 8 – Recomendações a Favor de uma Intervenção (adaptado de MASCC/ISOO, 2016)..... | 59 |
| Tabela 9 - Sugestões a Favor de uma Intervenção (adaptado de MASCC/ISOO, 2016) | 60 |
| Tabela 10 - Recomendações Contra uma Intervenção (adaptado de MASCC/ISOO, 2016)..... | 61 |
| Tabela 11 - Sugestões Contra uma Intervenção (adaptado de MASCC/ISOO, 2016).. | 62 |

ÍNDICE DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

α - Alfa

% - Percentagem

5FU – 5-fluorouracilo

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ARM – Mucosite Aguda por Radiação

BCoG – Bacitracina, Cotrimazol, Gentamicina

CCE – Carcinoma de Células Escamosas

CDC – Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CIOM – Mucosite Oral Induzida por Quimioterapia

EBV – Vírus Epstein-Barr

EUA – Estados Unidos da América

GM-CSF – Fator Estimulante das Colónias de Granulócitos e Macrófagos

H – Homem

HPV – Vírus do Papiloma Humano

IARC – Associação Internacional de Investigação de Cancro

ICD – Classificação Internacional de Doenças Oncológicas

ISOO – Sociedade Internacional de Oncologia Oral

M – Mulher

MASCC - Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Cancro

MO – Mucosite Oral

NIC – Classificação das Intervenções de Enfermagem

NIH – Instituto Nacional de Cancro

OMS – Organização Mundial da Saúde

PEG – Gastrotomia Endoscópica Percutânea

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

PNPSO – Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral

PTA – Polimixina, Tobramicina, Anfotericina B

QdV – Qualidade de Vida

QdVRS – Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

QT – Quimioterapia

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

ROR's – Registos Oncológicos Regionais

ROR-Centro – Registo Oncológico Centro

ROR-Sul – Registo Oncológico Sul

RORA – Registo Oncológico Açores

RORENO – Registo Oncológico Regional do Norte

RT – Radioterapia

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TCTH – Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral-Alfa

TNM – Tumor-Gânglio Linfático-Metástases

UE – União Europeia

UICC – União Internacional Contra o Cancro

UV – Ultra-Violeta

INTRODUÇÃO

A definição de cancro, sugerida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) consiste num processo de crescimento descontrolado caracterizado pela disseminação das células, que pode afetar qualquer parte do organismo. Este crescimento muitas vezes implica a invasão do tecido envolvente, o que pode provocar metástases para locais distantes. Muitos tipos de cancro podem ser prevenidos, evitando a exposição aos fatores de risco comuns, como o tabaco e o álcool. Além disso, uma percentagem significativa desta patologia pode ser tratada através de cirurgia, quimiorradioterapia (QT) ou radioterapia (RT) (WHO, 2016).

As neoplasias malignas caracterizam-se por proliferação celular descontrolada e descoordenada em relação àquela observada no tecido normal, persistindo de maneira excessiva, mesmo após a retirada do fator causal, levando à perda gradativa da diferenciação celular. A carcinogénese é compreendida como o resultado de múltiplas alterações genéticas, epigenéticas e ambientais que atuam no controlo da proliferação e diferenciação celular (Araújo, T. et al., 2015).

O conceito de cancro é utilizado para designar um conjunto de mais de 100 patologias caracterizadas pela proliferação desordenada e descontrolada de células anormais, que invadem tecidos vizinhos ou se propagam à distância, através da corrente sanguínea ou sistema linfático (Carneiro et al., 2007; Kohlsdorf e Júnior, 2011; Peres, P. et al., 2013).

O cancro é menos comum nas crianças, quando comparado com os tumores que acometem os adultos e apresentam diferenças ao nível da sua localização, tipo histológico e manifestações clínicas (Carrillo, C. et al., 2010; Frazão, C. et al., 2012; Peres, P. et al., 2013).

Nos indivíduos adultos, o cancro afeta maioritariamente o epitélio de revestimento, enquanto os tumores infantis, de natureza embrionária, possuem maior sensibilidade para as células sanguíneas e tecidos de sustentação. O cancro de cabeça e pescoço compreende todos os carcinomas originários do epitélio muco-escamoso, desde o lábio, cavidades oral e nasal, faringe, até a laringe e ouvido médio. É o terceiro tumor mais prevalente mundialmente (Carneiro, et al., 2007).

O cancro oral está a aumentar em todo o mundo e é o sexto mais comum a nível mundial. As taxas mais altas de cancro oral ocorrem nas camadas mais desfavorecidas da população. Fatores de risco importantes no desenvolvimento da patologia são: o tabaco, o álcool, a idade, o género, a exposição à luz solar e a infeção por Vírus do Papiloma Humano (HPV) (Brocklehurst, P. et al., 2013).

O cancro oral tem sido um grande foco de interesse entre os investigadores da área de saúde, porque, se não diagnosticada até um estágio avançado, pode levar a altas taxas de morbidade ou até mesmo ser fatal (Sari, J. et al., 2014).

As modalidades primárias básicas no tratamento do cancro envolvem cirurgia, QT e RT. Os efeitos mais frequentes incluem mucosite oral (MO), mielossupressão, náuseas, vômitos, diarreia e alopecia (Araújo, T. et al., 2015).

A cada ano a medicina apresenta novos avanços referentes ao tratamento do cancro, contudo muitos pacientes procuram assistência médica com quadros clínicos já avançados, havendo necessidade de cuidados terapêuticos específicos que estão fora de possibilidades terapêuticas curativas (Schirmer, E. et al., 2012).

A QT e a RT baseiam-se nas propriedades de destruir ou retardar a divisão das células com proliferação acelerada, tais como as células tumorais. A RT é, geralmente, o tratamento de escolha para os casos que envolvem cabeça e pescoço, onde o campo de irradiação envolve a mucosa oral e as glândulas salivares. A terapêutica para neoplasias está estreitamente relacionada à localização do tumor, seu estadiamento, tipo histológico, bem como às condições do paciente-alvo. A inflamação de mucosa é uma complicação aguda frequente em pacientes portadores de neoplasias malignas submetidos à oncoterapia (Figueiredo, A. et al., 2013; Holmes, T. et al., 2014).

Os principais efeitos secundários da terapia de radiação aplicada à cavidade oral são a dermatite, a perda de gosto, a xerostomia, a osteoradionecrose, o trismo, a candidíase, as cavidades de radiação e a MO (Sari, J. et al., 2014).

A MO é considerada o efeito colateral agudo mais importante do tratamento antineoplásico, de maior frequência e o maior fator dose-limitante para a RT na região de cabeça e pescoço. A MO representa uma inflamação da mucosa, extremamente dolorosa e debilitante, a qual é induzida por drogas citotóxicas e/ou irradiação na região de cabeça e pescoço, sendo definida como uma mudança da mucosa oral secundária à

terapia antineoplásica. Vários são os fatores relacionados com a etiologia e prognóstico da MO, tais como: nível de higiene oral, idade, estado nutricional, exposição ao álcool e tabaco, próteses dentárias mal adaptadas, consumo de alimentos quentes, ácidos ou condimentados, estadiamento da patologia oncológica, presença de comorbidades e suscetibilidade individual. Assim, fatores relacionados com o tratamento (fonte da radiação, dosagem acumulada, área e volume da mucosa irradiada, fracionamento) e com o paciente (idade, gênero, estado clínico geral, condição de saúde oral, hábitos de consumo do tabaco e do álcool, função imunitária comprometida, focos de infecção local e xerostomia), têm sido apontados, como fatores promotores e/ou modificadores do curso das MO radioinduzidas (Holmes, T. et al., 2014).

O aumento da severidade da MO pode causar febre, risco de infecção, necessidade de nutrição parenteral total, necessidade de uso de analgésicos intravenosos e levar à morte nos 100 primeiros dias após o diagnóstico. A severidade da MO é geralmente avaliada pela Escala de Toxicidade Oral, numa graduação estabelecida pela OMS. Nessa escala estão preconizados critérios como: presença de eritema e ulceração, dor local e capacidade de deglutição (Figueiredo, A. et al., 2013).

A sintomatologia da MO traz graves consequências para a Qualidade de Vida (QdV) dos pacientes. Os principais sinais e sintomas são ulceração da mucosa com dor intensa, dificuldade de alimentação, dificuldade para falar e fazer a higiene oral e presença de infecções oportunistas. Pacientes com MO podem apresentar odinofagia, provocando desnutrição, desidratação, infecções bacterianas, fúngicas, humor perturbado e alterações do sono (Schirmer, E. et al., 2012).

Entre os métodos utilizados para avaliar o grau de MO na prática clínica, é importante salientar que a adequada avaliação da mucosa se faz antes de iniciar a QT e a RT em cabeça e pescoço, assim como, durante o tratamento. Um bom método de avaliação deve considerar a auto-percepção do paciente, o seu estado físico, uma avaliação nutricional e uma detalhada inspeção da cavidade oral (Santos, R. et al., 2011).

A Oncologia Oral e a Medicina Oral são áreas cruciais em Medicina Dentária. A presente dissertação tem por objetivo desenvolver uma patologia com expressão significativa em contextos de Medicina Oral e conseqüentemente um tema de elevada pertinência em Medicina Dentária. Abordar-se-ão conceitos relacionados com a MO em

oncologia: epidemiologia, diagnóstico, prognóstico, tratamento e prevenção, e em simultâneo inter-relacionar ambos os temas.

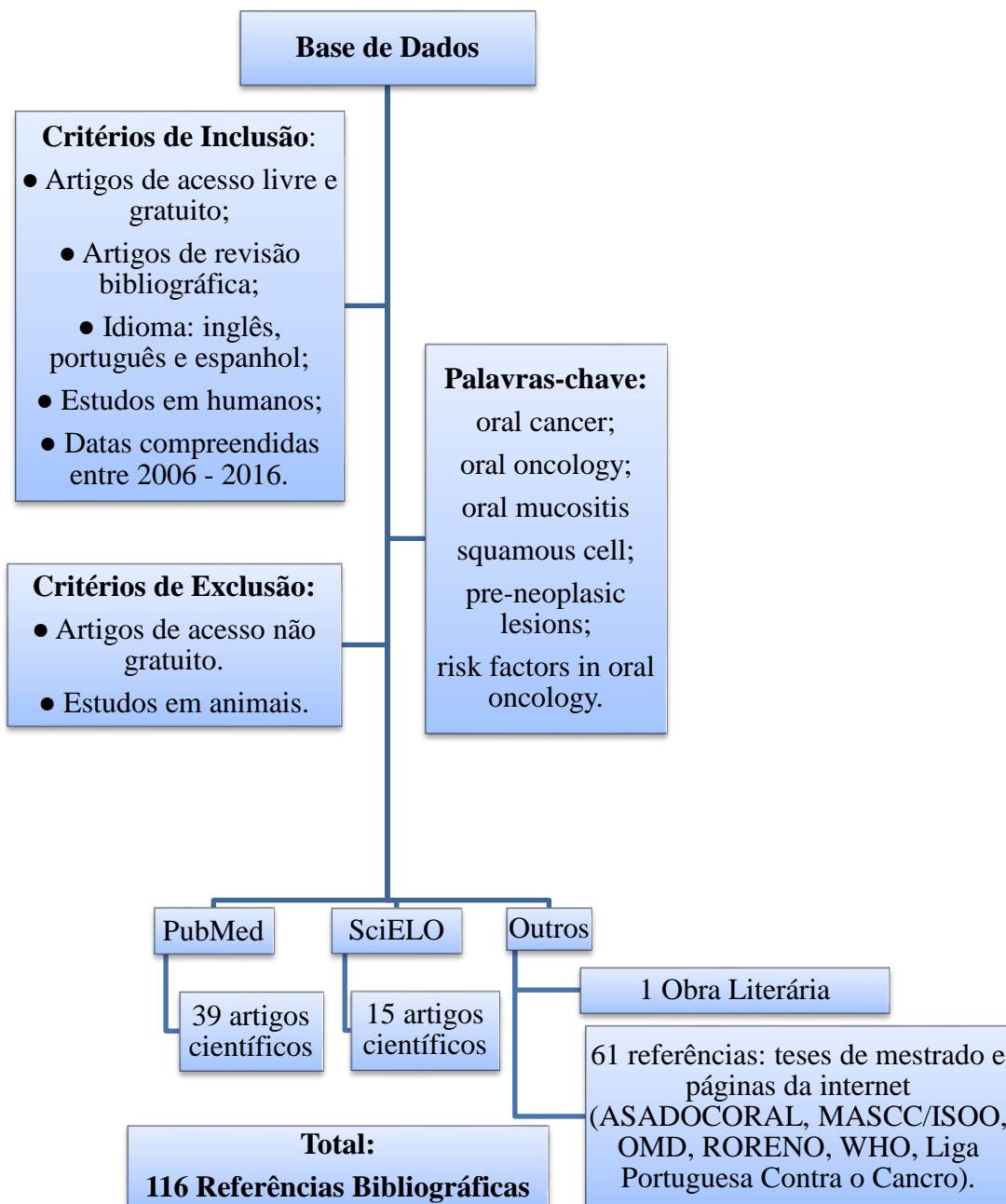
Uma compreensão clara desta patologia permite uma abordagem mais adequada ao paciente oncológico que a apresente, ou que apresente risco de a desenvolver. Representa uma otimização da sua QdV e pode inclusivamente favorecer o prognóstico da patologia oncológica, que representa quase sempre um grande desafio clínico.

DESENVOLVIMENTO

1. Materiais e Métodos

Os materiais e métodos adotados para desenvolvimento deste trabalho, encontram-se esquematizados na figura que se apresenta de seguida.

Apresentam-se as palavras-chave, os critérios de inclusão e exclusão, os motores de busca e o total de referências bibliográficas usadas.



2. Oncologia Oral

2.1. Definições e Conceitos

O cancro oral é um grupo complexo de patologias, com inúmeras causas, incluindo a ação de carcinogêneos biológicos, físicos e químicos. O processo de carcinogênese divide-se em quatro fases: a iniciação – os agentes carcinogêneos interagem com o ácido desoxirribonucleico (ADN) das células da mucosa oral, causando alterações irreversíveis; a promoção – as células são compelidas a dividirem-se com frequência; a transformação maligna – as lesões do ADN envolvem genes que controlam a integridade do mesmo, no processo de divisão e de transcrição ocorre um acumular de mutações, responsáveis pela perda do controlo fisiológico da proliferação celular e de múltiplas atividades biológicas; e, a progressão – alterações subsequentes permitem que as células malignas adquiram capacidades, tais como invasão dos tecidos circundantes e metastização (Santos, L. et al., 2011). Outros autores dividem o processo de carcinogênese em apenas três fases: o estágio de iniciação, a promoção e a progressão (Tanaka et al., 2013; Siddiqui et al., 2015).

Uma neoplasia maligna é uma lesão com origem na proliferação não controlada de células, as unidades elementares que constituem os vários tecidos do organismo humano. Esta proliferação descontrolada e descoordenada em relação à observada no tecido normal, leva a uma acumulação progressiva das células alteradas, conduzindo à formação de um nódulo ou massa tumoral, a qual pode ser visível ou palpável, quando superficial, ou apenas detetável por métodos de imagem como a ecografia e a tomografia axial computadorizada (TAC) (Araújo, T. et al., 2015; RORENO, 2016).

O tumor maligno mais prevalente e agressivo na cavidade oral é o carcinoma espinocelular, também denominado de carcinoma de células escamosas (CCE). Os carcinomas espinocelulares detetados precocemente apresentam-se com frequência sobre a forma de uma placa branca, vermelha ou uma combinação das duas, localizadas por ordem de frequência no bordo da língua (mais de 40% da totalidade destas lesões situam-se no bordo e ventre da língua), pavimento da boca, vermelhão do lábio inferior, gengiva e rebordo alveolar edêntulo, mucosa jugal e palato (Azul, M. A. et al., 2014).

O carcinoma espinocelular engloba um grupo de neoplasias malignas, anatomicamente heterogêneas, decorrentes da superfície mucosa da cavidade oral, orofaringe,

hipofaringe, laringe, seios e outros locais, dentro do trato aerodigestivo superior. Pacientes com carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço são tratados com ressecção cirúrgica e radioterapia pós-operatória adjuvante, quando indicado. Os procedimentos podem ter um efeito devastador sobre as funções como respiração, deglutição, fala e impacto negativo na QdV. Pacientes mais jovens, muitas vezes não apresentam os fatores de risco tradicionais, álcool e/ou exposição ao tabaco. Isso conduz à suspeita de que outros agentes potenciais, tais como fatores inerentes genéticos, infecções virais e fatores de risco comportamentais possam estar envolvidos (Majchrzak, E. et al., 2014).

As funções comprometidas como, por exemplo, fonação, mastigação, deglutição, respiração e alterações estéticas, relacionam-se claramente com a anatomo-fisiologia de cabeça e pescoço. Frequentemente a cirurgia afeta a fonação, a deglutição e a estética, enquanto a RT afeta principalmente a deglutição e o gosto. O tumor maligno da cabeça e pescoço é uma patologia mutilante, introduzindo alterações físicas, funcionais, emocionais e sociais importantes, com impacto negativo significativo na QdV. O tabaco é considerado o maior fator de risco dos tumores malignos de cabeça e pescoço que contribui para uma diminuição dos *scores* de Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QdVRS). A importância do diagnóstico precoce em oncologia relaciona-se frequentemente com estádios de melhor prognóstico e com melhores *scores* de QdVRS. Também a localização do tumor tem impacto sobre a QdVRS. O uso de gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) relaciona-se com melhores resultados na QdVRS. As mulheres com patologia oncológica da cabeça e pescoço apresentam *scores* de QdVRS globalmente inferiores. Um paciente oncológico de cabeça e pescoço sofre modificações pluridimensionais que podem condicionar consideravelmente a sua QdVRS (Silveira, A. et al., 2012).

Por outro lado, a maioria das neoplasias tem origem em lesões orais potencialmente malignas existentes por um longo período de tempo, em parte por falta de informação da população em relação a lesões. As lesões pré-neoplásicas são definidas como um tecido morfológicamente alterado, enquanto uma condição pré-neoplásica é definida como um estado generalizado associado a um risco significativamente aumentado de cancro. Algumas dessas lesões exibem um alto potencial de desenvolver um carcinoma, muitas vezes independente do grau de displasia epitelial (Maia, H. et al., 2016).

A OMS, em 1978, definiu duas patologias como sendo lesões com potencial de transformação maligna: a leucoplasia e a eritroplasia, e designou como condições ou situações pré-malignas um conjunto de patologias que poderiam evoluir para cancro. Incluem-se neste grupo patologias: a candidíase crónica, o líquen plano oral, o lúpus eritematoso discóide, a sífilis terciária, a fibrose submucosa, a disqueratose congénita e a leucoplasia displástica (Santos, L. et al., 2011).

Na terminologia descrita na Classificação Internacional de Doenças Oncológicas (ICD-O), o código topográfico da cavidade oral é descrito como “Lábio, Cavidade Oral e Orofaringe”. A expressão cancro oral designa um conjunto de tumores malignos que podem ocorrer em qualquer localização da cavidade oral, tais como: lábios (C00), base da língua (C01), outros locais indeterminados da língua (C02), gengivas (C03), assoalho da boca (C04), palato (C05), outras partes indefinidas da boca (C06), glândula parótida (C07), outras e não especificadas glândulas salivares maiores (C08), amígdalas (C09) e orofaringe (C10) (WHO, 2016).

2.2. Epidemiologia

O Relatório Mundial de Cancro (World Cancer Report), publicado pela Associação Internacional de Investigação de Cancro (IARC), associado à OMS declara existir 400.000 novos casos de cancro da cabeça e pescoço no mundo anualmente (Júnior, C. et al., 2013).

O cancro da cavidade oral e da orofaringe representa cerca de 2-3% de todos os cancros, sendo que em certas zonas geográficas esta percentagem é mais elevada. O cancro oral surge mais frequentemente em homens (taxa de 2:1 masculino/feminino) após a 4ª década, embora se documente em todo o mundo um aumento do número destes cancros em adultos mais jovens e em mulheres (Azul, M. A. et al., 2014).

O cancro oral apresenta uma incidência geográfica heterogénea e revela-se mais frequente nos países em desenvolvimento. Anualmente, mais de 275.000 novos casos são diagnosticados em todo o mundo (64.000 foram identificados na União Europeia (UE) em 2004). De todos os tumores ocorrem 5% na cabeça e no pescoço - esses tipos de cancro são a sexta forma comum de cancro no mundo e a quarta na Europa. A taxa de sobrevivência de cinco anos para cancro oral é de cerca de 50%-60%. As taxas de mortalidade por cancro oral decrescentes na UE (em cerca de 7%) identificadas desde o início do século não são uma tendência mundial (Silveira, A. et al., 2013).

No Brasil, o cancro oral acomete mais de 14.100 novos pacientes por ano. É um país de risco com aproximadamente 3 casos a cada 100.000 mulheres e 7 casos a cada 100.000 homens. O carcinoma espinocelular representa mais de 90% dos casos de neoplasias malignas diagnosticadas na cavidade oral. Apesar de todo o esforço na prevenção dos profissionais de saúde envolvidos e do governo brasileiro, a taxa de mortalidade permanece a mesma há décadas com uma sobrevida média em torno de 55% após cinco anos. O grande desafio do Brasil e do mundo é controlar os fatores de risco envolvidos e aumentar a taxas de diagnóstico precoce da patologia (Júnior, C. et al., 2013).

Na Índia, o cancro oral é um dos principais problemas de saúde pública. Contabiliza cerca de 77.000 novos casos e 52.000 mortes por ano, representando um quarto de todos os casos incidentes em todo o mundo. É o 2º e 5º cancro mais comum entre homens e mulheres indianos, respetivamente. A incidência de cancro oral é alta na Índia e a

maioria dos cancros orais são explicados pelos hábitos de mastigação do *paan* (Laprise et al., 2016).

Em Portugal, a patologia oncológica é representada como sendo a 2ª causa de morte. A morbidade e mortalidade encontram-se em crescimento. A taxa de mortalidade por tumores malignos é baixa quando comparada com a média da UE. Contudo, o risco de morrer em Portugal é maior do que na média da Comunidade Europeia. Os tumores malignos mais comuns na área de cabeça e pescoço são os da cavidade oral, representando cerca de 390.000 novos casos em escala mundial, sendo o 11º tumor maligno mais comum no mundo e representando cerca de 5% de todos os tumores malignos (Silveira, A. et al., 2012).

Os Registos Oncológicos Regionais (ROR's) têm como objetivo recolher, tratar e divulgar informação sobre a incidência de cancro em Portugal, permitindo um melhor conhecimento sobre os padrões de distribuição da patologia oncológica e constituir uma base de trabalho indispensável à elaboração da política nacional de saúde para a área da oncologia:

- *Registo Oncológico Regional do Norte (RORENO)* - contribui para a diminuição da incidência de cancro e melhoria da prestação de cuidados de saúde a pacientes oncológicos através da manutenção de uma base de dados a mais completa e atualizada possível de todos os casos de patologia oncológica ocorridos nos distritos de Braga, Bragança, Porto, Viana do Castelo e Vila Real (RORENO, 2016).
- *Registo Oncológico Regional do Centro (ROR-Centro)* – regista os casos diagnosticados em residentes nos distritos de Aveiro, Viseu, Coimbra, Guarda, Leiria e Castelo Branco (ROR-Centro, 2016).
- *Registo Oncológico Regional do Sul (ROR-Sul)* – recolhe, processa e trata a informação sobre os casos de tumores malignos, que ocorrem na população residente nas referidas regiões (cerca de 4.500,000 habitantes). Integra todas as Instituições Públicas de Saúde (hospitais e Centros de Saúde), que se localizam na região de Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo, Algarve e Região Autónoma da Madeira (ROR-Sul, 2016).

- *Registo Oncológico Regional dos Açores (RORA)* – mantém o registo dos casos diagnosticados em residentes na Região Autónoma dos Açores (RORENO, 2010).

De acordo com o Registo Oncológico Nacional:

Tabela 1 - Taxas de incidência bruta e padronizada por 100.000 de tumores malignos por localização e sexo, 2010 (adaptado de RORENO, 2010)

| Topografia | Nº Tumores | | | Taxa Incidência | | | Taxa Incidência Padronizada (população Europeia) | | | Taxa Incidência Padronizada (população Mundial) | | |
|-------------------------------|------------|----|-----|-----------------|-----|-----|--|-----|-----|---|-----|-----|
| | H | M | HM | H | M | HM | H | M | HM | H | M | HM |
| C00 Lábio | 135 | 74 | 209 | 2,7 | 1,3 | 2,0 | 2,0 | 0,7 | 1,3 | 1,3 | 0,5 | 0,8 |
| C01-02 Língua | 248 | 68 | 316 | 4,9 | 1,2 | 3,0 | 4,2 | 0,8 | 2,4 | 3,1 | 0,6 | 1,8 |
| C03-06 Boca | 238 | 93 | 331 | 4,7 | 1,7 | 3,1 | 4,0 | 1,1 | 2,5 | 3,0 | 0,7 | 1,8 |
| C07-08 Glândulas Salivares | 55 | 53 | 108 | 1,1 | 1,0 | 1,0 | 0,9 | 0,6 | 0,8 | 0,7 | 0,4 | 0,6 |
| C09 Amígdala | 128 | 12 | 140 | 2,5 | 0,2 | 1,3 | 2,3 | 0,2 | 1,2 | 1,7 | 0,1 | 0,9 |
| C10 Orofaringe - Outros | 119 | 11 | 130 | 2,4 | 0,2 | 1,2 | 2,1 | 0,2 | 1,1 | 1,5 | 0,1 | 0,8 |
| C11 Nasofaringe | 69 | 29 | 98 | 1,4 | 0,5 | 0,9 | 1,2 | 0,5 | 0,8 | 0,9 | 0,4 | 0,6 |
| C12-13 Hipofaringe | 212 | 11 | 223 | 4,2 | 0,2 | 2,1 | 3,7 | 0,2 | 1,8 | 2,7 | 0,1 | 1,4 |
| C14 Faringe - Outros | 40 | 7 | 47 | 0,8 | 0,1 | 0,4 | 0,7 | 0,1 | 0,4 | 0,5 | 0,1 | 0,3 |

De acordo com a tabela anterior (Tabela 1), verifica-se que todos os números descritos relativamente ao nº de tumores, à taxa de incidência e às taxas de incidência padronizada (Europeia e Mundial) são maiores nos homens do que nas mulheres. Sendo que, os homens apresentam maior incidência por cada 100.000 tumores malignos.

O cancro oral é em Portugal responsável por 4% das mortes nos homens, sendo a 5ª causa de morte por patologia oncológica. A taxa de mortalidade na Madeira duplica a taxa média do País. Em Portugal Continental é mais frequente nas regiões do Sul, onde a prevalência de fumadores é mais elevada em ambos os sexos. Apesar de todos os

avanços no tratamento, a taxa de sobrevivência aos 5 anos no cancro oral permanece em cerca de 55% (sendo que pode variar entre 30% nas lesões posteriores com diagnóstico tardio e mais de 80% para o cancro do lábio). A taxa de sobrevivência está diretamente relacionada com o estágio da patologia na altura da deteção (tabela 2) (Azul, M. A. et al., 2014).

Na tabela 2 apresentam-se resultados sobre a sobrevivência a 5 anos no cancro oral em função dos 4 estádios no momento do diagnóstico.

Tabela 2 - Sobrevivência a 5 anos no cancro oral (%) (adaptado de Azul, M. A. et al., 2014)

| LOCALIZAÇÃO | ESTÁDIO I | ESTÁDIO II | ESTÁDIO III | ESTÁDIO IV |
|------------------------|-----------|------------|-------------|------------|
| Porção móvel da língua | 80% | 60% | 30% | 15% |
| Pavimento da boca | 80% | 70% | 60% | 30% |
| Mucosa jugal | 75% | 65% | 30% | 15% |
| Trígono Retromolar | 75% | 70% | 60% | 30% |
| Gengiva | 75% | 60% | 50% | 40% |
| Lábio | 90% | 85% | 70% | 60% |

O carcinoma espinocelular afeta mais frequentemente pacientes com mais de 45 anos de idade. Estudos epidemiológicos têm mostrado um aumento constante na incidência destes cancros em adultos jovens (18-45 anos). A taxa de incidência e mortalidade mundial são 540.000 e 271.000 por ano, respetivamente. Na maioria dos países, a incidência e as taxas de mortalidade permaneceu estável ou aumentou durante as últimas quatro décadas. Este aumento ocorreu concomitantemente com uma diminuição da prevalência de tabagismo na população em geral; esta observação não seria esperada se os únicos fatores de risco principais fossem o abuso de álcool e de tabaco (Majchrzak, E. et al., 2014).

2.3. Fatores de Risco

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (NIH), “*tudo o que aumenta a probabilidade de desenvolver câncer é designado de fator de risco...*” (National Cancer Institute, 2016).

A carcinogênese inclui fatores de origem:

- *Biológica* – vírus (HPV, Vírus Epstein-Barr (EBV), e Vírus Herpes Simplex), bactérias e fungos (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*, *Aspergillus nomius*, *Fusarium verticiloides*, *Fusarium subglutinans*, *Penicillium verrucosum*);
- *Física* – radiação ionizante (raios-X), radiação UV (solar e UV artificial);
- *Química* – gases (formaldeído), líquidos (tricloroetileno, tetracloretileno, cloreto de metilo, estireno, benzeno e xileno), sólidos (chumbo, compostos de níquel e de cromo VI, arsênio, berílio, cádmio, negro de carvão e betume), poeiras (sílica e poeiras de madeira), fibras (amianto e fibras minerais artificiais), fumo (fumo de soldadura, emissões de motores diesel, fumos de alcatrão de carvão, fumos de betumes, incêndio, emissões de combustão e fumo do tabaco) e pesticidas.

Existem ainda os fatores de origem hereditária (alterações genéticas, originando uma predisposição hereditária para câncer), nutricional (dieta pobre em vitaminas A, C, e E, fibras, vegetais e frutos frescos, e rica em gorduras e álcool) e social. O câncer oral tem o seu desenvolvimento estimulado pela interação de fatores ambientais e fatores do indivíduo (herança genética, sexo e idade). A junção dos fatores individuais com e exposição a fatores externos (agressão por agentes físicos, biológicos e químicos) é condição básica na formação dos tumores malignos que se manifestam na cavidade oral (Ferreira, S. et al., 2016; Pereira, K. et al., 2012).

As seguintes entidades têm sido sugeridas como possíveis fatores para desenvolvimento do câncer da cabeça e pescoço: consumo de tabaco, consumo exagerado de álcool, radiação, malnutrição, suscetibilidade genética, irritação traumática, condição oral, vírus, bactérias e fungos (Pinto, F. et al., 2011; Srinivasprasad, V. et al., 2015).

❖ **Tabaco**

O tabaco é a principal causa de cancro e de morte por cancro. Os indivíduos com hábitos tabágicos ou que estão regularmente em ambientes com fumo de tabaco têm um maior risco de cancro porque os produtos de tabaco têm muitos compostos químicos com capacidade para lesar o ADN (National Cancer Institute, 2016).

O consumo de tabaco tem sido indicado como a principal causa de cancro oral e da orofaringe. Constata-se que os fumadores quando comparados com não fumadores apresentam maior risco de desenvolvimento de cancro oral (Masthan, K. M. K. et al., 2012).

De acordo com Petti, S. (2009), o risco de cancro oral depende do número de cigarros consumidos diariamente e da duração do hábito tabágico, formando um efeito dose-dependente. O risco de cancro da cabeça e pescoço aumenta, quando a duração do hábito é superior a 20 anos e a frequência é igual ou superior a 20 cigarros por dia.

Estima-se que 8 em cada 10 pacientes com diagnóstico de cancro oral consumam ou tenham consumido tabaco e que os fumadores apresentem um risco aumentado de 5 a 7 vezes de desenvolver cancro oral quando comparados com não-fumadores. Além disso, o risco de cancro parece permanecer elevado por pelo menos 10 anos após a cessação do tabagismo (Silveira, A., 2013).

Segundo alguns autores, a manutenção do tabaco após o tratamento está relacionada com a manutenção do etilismo e ambos os hábitos relacionam-se com menores índices de massa corporal dos pacientes tratados. A continuidade do uso do tabaco aumenta o risco de recidiva e de 2º tumor primário, reduz a eficácia do tratamento de RT, exacerba ou prolonga complicações secundárias ao tratamento. O elevado consumo de álcool concomitante também se relaciona com maiores índices de recidiva e de desenvolvimento de 2º tumor primário (Pinto, F. et al., 2011).

❖ **Álcool**

Nos últimos 50 anos, acumularam-se inúmeras evidências de que o consumo de bebidas alcoólicas, tanto no que diz respeito à quantidade quanto à duração, aumenta o risco dos

tumores de cabeça e pescoço e esófago. O consumo de álcool está relacionado a outras variáveis, entre as quais a mais relevante é o tabagismo (Filho, V., 2013).

Foi demonstrado que o consumo de álcool acuta sinergicamente com o tabaco no aumento do risco de desenvolvimento de cancro oral. Assim, o papel do álcool como fator independente na carcinogénese oral ainda não está claro, embora as evidências epidemiológicas estabeleçam o papel sinérgico desempenhado pelo álcool com o tabaco (Kumar et al., 2016).

O consumo regular de bebidas alcoólicas, está associado ao aumento do risco de desenvolver cancro da cavidade oral. Os indivíduos que consomem 4 a 5 bebidas por dia, o risco de cancro oral é de 2 a 3 vezes maior, do que os indivíduos que não bebem nenhuma bebida alcoólica (Petti, S., 2009).

O álcool aumenta o risco de cancro oral, principalmente na região da língua e do pavimento da boca (Anna Z. et al., 2011).

As células proliferativas parecem ser influenciadas pelo álcool, envolvendo tanto as vias intracelulares (por exemplo, a endocitose) como as intercelulares (permeabilidade) (Silveira, A. et al., 2013).

De forma crónica, o álcool em contato com a mucosa age como um solvente, expondo a mucosa a inúmeros fatores carcinogénicos, diminui a velocidade da reação de defesa do organismo e provoca dano celular (Prado, B. et al., 2010).

De acordo com Varoni et al. (2015), a ingestão de álcool com valores superiores a 30g de etanol por dia nos homens, e uma dose de 15g de etanol por dia nas mulheres está associado à incidência de cancro oral.

A Liga Portuguesa Contra o Cancro alerta: beber mais de duas bebidas alcoólicas por dia, durante muitos anos, pode aumentar a probabilidade de desenvolver cancro da boca, da garganta, do esófago, da laringe, do fígado e da mama. O risco aumenta com a quantidade de álcool que um indivíduo bebe. Na maioria destes cancros, o risco é mais elevado se um indivíduo também fumar. Os indivíduos que bebem devem fazê-lo com moderação: significa não beber mais do que uma bebida alcoólica por dia – mulheres – e não mais que duas bebidas alcoólicas por dia – homens (Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2016).

❖ **Exposição Ocupacional**

Estudos encontraram a relação entre o cancro da cavidade oral e faringe e o exercício de determinadas ocupações, como por exemplo: pescadores, agricultores, pintores, pedreiros, condutores de veículos a motor, canalizadores e trabalhadores da construção civil. Exposições ocupacionais a substâncias químicas específicas também têm sido apontadas como relacionadas às neoplasias de cavidade oral e faringe, tais como: formaldeído, herbicidas e dioxinas (Puñal, J. et al., 2010; Richiardi, L. et al., 2011).

A irritação crónica e a inflamação subsequente produzida por fatores ambientais e de estilo de vida prejudiciais (por exemplo, exposição ao fumo do tabaco, amianto, sílica) são também fatores chave na carcinogénese (Laprise et al., 2016).

❖ **Radiação**

A radiação com certos comprimentos de onda, chamada radiação ionizante, tem energia suficiente para afetar o ADN e causar cancro. A radiação ionizante inclui radiação ultravioleta (UV), raios-X e outras formas de radiação de alta energia. As formas de radiação de energia mais baixa, não ionizante, como a luz visível e a energia dos telefones/telemóveis e de campos magnéticos, não afetam o ADN e não se há verificado que causem cancro. A exposição à radiação UV causa envelhecimento prematuro da pele e causa danos na pele que pode resultar em cancro (National Cancer Institute, 2016).

Está comprovada a relação entre a exposição à radiação ionizante e o desenvolvimento posterior de tumores das glândulas salivares. A exposição à radiação solar excessiva/luz ultravioleta (UV) é conhecida por causar cancro de lábio, sendo mais comum em indivíduos que têm pele clara (Anderson, S., 2015; Kumar et al., 2016).

De acordo com a Cancer Research UK, formas ionizantes de radiação, tais como raios-X e raios gama são conhecidas causas de cancro da glândula salivar (Anderson, S., 2015).

De acordo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro (2016), alguns procedimentos médicos, como: alguns exames complementares de diagnóstico e RT são uma fonte de

radiação. Avaliar a real necessidade da sua utilização é um procedimento importante na prevenção em oncologia.

❖ Hereditariedade

Os cancros hereditários são patologias genéticas, nas quais as neoplasias malignas tornam-se mais prevalentes em indivíduos da mesma família. Além de apresentarem elevada taxa de penetrância, elas ocorrem por transmissão vertical ou por meio de um padrão de herança mendeliano em geral do tipo autossômico dominante. Características como a idade precoce ao diagnóstico, mais de uma neoplasia num mesmo indivíduo, vários membros de uma mesma família apresentando a mesma neoplasia ou neoplasias relacionadas e múltiplas gerações acometidas estão associadas ao cancro hereditário (Silva, S. et al., 2016).

Os cancros hereditários são patologias frequentes na população e a detecção da predisposição a estes tumores por meio da história clínica e do levantamento dos antecedentes familiares tem um papel importante na prevenção e no diagnóstico precoce da patologia, contribuindo para redução da sua morbimortalidade (Moreira, R. et al., 2012).

As mutações genéticas podem produzir precocemente alterações fenotípicas. Efetivamente, 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., 2013).

No campo de carcinogénese, vários cancros orais podem desenvolver-se a partir de clones de células independentes. Contudo, estudos genéticos recentes sugerem que vários tipos de cancro podem ser clonamente relacionados e derivados de expansão de um clone inicial. De acordo com este modelo, uma célula-tronco localizada no epitélio oral adquire uma alteração genética e gera células filhas, todas as quais partilham a alteração genética (Markopoulos, A., 2012).

A hereditariedade é um fator de risco a ser considerado, embora existam poucos estudos que evidenciem a associação com cancro oral.

❖ Polimorfismos Genéticos

Pesquisas europeias e norte-americanas têm mostrado que polimorfismos genéticos variantes de sequências de ADN – estão relacionados com uma maior ou menor suscetibilidade para o desenvolvimento de cancro oral e de laringe (Kietthubthew, 2010).

As variações genéticas em mecanismos de proteção contra o cancro podem estar implicadas na carcinogénese oral. A falha desses mecanismos de proteção predispõe ao cancro estando incluídos os genes para as enzimas hepáticas que degradam carcinogéneos químicos; genes com a capacidade de reparar as mutações do ADN, genes que resultam na reparação de danos de controlo do crescimento ou de morte de células cancerosas e genes relacionados com a proteção imunológica (Scully, C., 2011).

Determinados indivíduos herdam a suscetibilidade à incapacidade de metabolizar carcinogéneos e/ou uma capacidade prejudicada para reparar os danos no ADN. Os polimorfismos genéticos nos genes que codificam as enzimas metabólicas (enzimas P450 e XMEs) envolvidas na ativação ou desintoxicação de carcinogéneos químicos no tabaco desempenham um papel importante na predisposição genética para o cancro de cabeça e pescoço. A enzima metabólica, CYP1A1, altera significativamente o risco de cancro oral (Kumar, et al., 2016; Shukla, D. et al., 2012).

Os polimorfismos genéticos justificam em certos casos como a exposição a determinados fatores de risco podem ter menos impacto nuns indivíduos do que noutros porque modificam a suscetibilidade individual ao desenvolvimento de cancro oral.

❖ Fatores Biológicos

Os vírus estão implicados no desenvolvimento de tumores malignos dos epitélios escamosos incluindo o epitélio escamoso oral. Os vírus prototípicos implicados no desenvolvimento do cancro oral são: o vírus do herpes humano (principalmente o HPV, o EBV e o vírus herpes simplex. Os vírus HPV são os mais comuns relacionados com a carcinogénese oral. Eles causam lesões proliferativas benignas como papilomas, condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal (doença de Heck). São HPVs 16, 18, 31, 33, 35 e 39. O HPV 16, que é o tipo mais comum encontrado nos cancros genitais também foi o mais comum nos cancros orais, o que indica claramente a possível fonte de infeção pelo HPV na cavidade oral (Kumar et al., 2016). A maioria

dos vírus que estão relacionados com um maior risco de cancro pode transmitir-se a outro indivíduo através do sangue ou outros fluídos do corpo. O risco de infeções pode ser diminuído através das vacinas, relações sexuais com proteção e não partilhar agulhas (National Cancer Institute, 2016).

De acordo com Mariani, T. et al. (2016), os fungos, como agentes oportunistas, são aqueles de maior distribuição na natureza, destacando-se os do género *Candida*. Embora as *Candida spp.* sejam consideradas fungos comensais na cavidade oral, alterações nos fatores predisponentes locais e/ou sistémicos relacionados com a situação do hospedeiro podem levar à forma patogénica e causar a patologia. O ambiente da mucosa oral e a estirpe específica de *Candida albicans* são um dos vários fatores predisponentes para a candidose oral (Giannini, P. et al., 2011). Para *Candida albicans* desenvolver sua patogenicidade são necessários fatores presentes no hospedeiro, como imunossupressão ou iatrogenias que destroem a flora da mucosa oral pelo uso abusivo de antibióticos, corticóides ou outros fármacos causadores de xerostomia (Migliari et al., 2011). Além disso, outros fatores podem causar candidose na cavidade oral, como o uso de próteses dentárias removíveis, o hábito de fumar e deficiências físicas que prejudicam a higiene oral adequada ou nutrição (Giannini, P. et al., 2011).

De acordo com Galvão, J. et al. (2012), o dorso da língua representa um dos mais complexos nichos ecológicos humanos. A composição bacteriana da superfície lingual é complexa e de difícil caracterização devido aos indivíduos saudáveis apresentarem em média 100 a 200 espécies diferentes. O dorso da língua forma uma zona ecológica única, que providenciam uma superfície ampla favorecendo a acumulação de resíduos orais e de microrganismos, constituindo um importante reservatório bacteriano. As investigações realizadas à origem dos microrganismos na saliva, concluem que os microrganismos da língua influenciam a flora de toda a cavidade oral. Desequilíbrios da flora oral e infeção aguda ou crónica representam fatores de risco para cancro oral.

❖ **Nutrição**

A nutrição tem um papel importante na patologia oncológica, sendo essencial controlar o estado nutricional do paciente oncológico para reduzir a sua morbidade, aumentar a tolerância aos tratamentos e melhorar a sua QdV durante e após o tratamento, com diminuição do risco de recorrências.

Assim, é importante a integração da avaliação nutricional com enfoque nos estilos de vida do paciente oncológico que deve incluir os hábitos alimentares, a dieta, a atividade física e o potencial risco cardiometabólico associado, de forma a melhor direcionar a intervenção nutricional e otimizar todas as intervenções terapêuticas (Rolão, A. et al., 2011).

De acordo com a National Cancer Institute (2016), alguns investigadores estudaram muitos aditivos, nutrientes e outros componentes da dieta, como: álcool, antioxidantes, fluoreto, carne queimada, edulcorantes artificiais, cálcio, alho, chá e vitamina D para encontrar possíveis associações com o risco de cancro.

Em relação aos fatores dietéticos, 30% das neoplasias que ocorrem nos países ocidentais estão justificadas devido ao consumo elevado de hidratos de carbono simples, tais como o açúcar, e outros alimentos como os produtos animais e gorduras (Petti, S., 2009).

O consumo de frutas e hortaliças pode constituir um fator de proteção contra o cancro oral. De acordo com o American Institute for Cancer Research, nutrientes como vitaminas e minerais contidos nesses alimentos contribuem para manter o corpo saudável e fortalecer o sistema imunológico. Ainda, os fitoquímicos, compostos biologicamente ativos encontrados em frutas e vegetais, podem ajudar a proteger as células de danos irreversíveis que podem levar a cancro. A dieta mediterrânica está associada a uma redução do risco de desenvolvimento de cancro oral (Silveira, A. et al., 2013).

Alimentos e grupos de alimentos que não sejam frutas e vegetais crus que têm um efeito protetor são: peixe, óleo vegetal, azeite, pão, cereais, leguminosas, carne fresca, frango, fígado, camarão, lagosta e fibras. Determinados grupos de alimentos têm sido associados a um maior risco de cancro oral, nomeadamente: carnes processadas, bolos e sobremesas, manteiga, ovos, sopas, carne vermelha, carne salgada, queijo, legumes, massas ou arroz e pão de milho (Kumar et al., 2016).

A literatura referencia o papel importante dos carotenóides na prevenção do cancro. Existem evidências da sua importância no tratamento do cancro. Em vários tipos de cancro o seu poder antiproliferativo é observado. Por exemplo, o betacaroteno, o licopeno e a luteína mostraram-se eficazes na fase de iniciação e/ou nas fases de

promoção e/ou progressão do cancro, em vários carcinomas, incluindo o da cavidade oral (Maio, R. et al., 2010).

Revela-se assim importante o controlo dos hábitos nutricionais na perspetiva preventiva e durante o ciclo da patologia oncológica, sobretudo durante o tratamento oncológico. O aconselhamento nutricional individualizado envolve a prescrição de dietas terapêuticas recorrendo ao uso de alimentos correntes, conjugados ou manipulados no sentido de melhorar a ingestão nutricional, otimizar a QdV e reduzir a morbilidade dos pacientes oncológicos (Carvalho, G. et al., 2011).

❖ Saúde Oral

A higiene oral deficiente também pode ser um fator de risco independente para o cancro oral. Os pacientes com esta patologia muitas vezes apresentam uma má saúde oral em geral, apresentando dentes cariados e periodontite. O número de dentes perdidos tem sido associado com o cancro oral (Meurman, JH., 2010).

Foi sugerido que higiene oral deficiente, condições dentárias precárias e ulceração crónica de uma prótese mal adaptada possa promover neoplasia na presença de outros fatores de risco. O uso de bochechos também tem sido indicado como causa de cancro oral. Evidências epidemiológicas demonstram este risco é atribuído à frequência, duração de uso e seu teor de álcool. Contudo, não há relação causa-efeito encontrada entre bochecho e cancro oral (Kumar et al., 2016).

Tendo em consideração a estratégia de intervenção individual e comunitária que o Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral - PNPSO (2006) recomenda, a análise da cavidade oral e hábitos de higiene oral por parte do Médico Dentista deve ter em consideração:

- *Exame objetivo e minucioso da cavidade oral* – incluindo a avaliação da experiência de cárie, incluindo número de dentes cariados, perdidos e obturados.
- *Antecedentes pessoais* – incluindo patologias sistémicas e medicação habitual (especialmente xaropes e fármacos xerostomizantes, tais como os anti-adrenérgicos e parasimpaticolíticos).

- *Controlo da placa bacteriana* – habitualmente reporta-se à frequência da escovagem dentária diária e aos dispositivos de higiene oral utilizados (fio dentário, escovilhões, raspadores linguais, vários tipos de escovas, etc). Idealmente a escovagem deve ser realizada após as refeições ou pelo menos duas vezes por dia sendo uma delas obrigatoriamente antes de deitar. Contudo, o relato por parte dos indivíduos destas frequências, pode nem sempre corresponder a uma eficaz remoção da placa bacteriana. Assim, no controlo da existência da placa bacteriana por parte do Médico Dentista, deve-se recorrer a um corante revelador de placa (soluto de eritrosina). Se for impossível, pode-se raspar suavemente as superfícies dentárias dos dentes incisivos superiores e inferiores, da gengiva para o bordo incisal, com uma espátula, verificando se a placa fica aderente à mesma. Entre raspagens a espátula deve ser limpa.
- *Utilização de fluoretos* – escovagem dos dentes com um dentífrico fluoretado, considerando que o recomendado deverá ter entre 1000 e 1500 ppm de flúor.
- *Promoção do autoexame da cavidade oral* – um Médico Dentista deve estar consciente da sua fulcral importância na deteção precoce de cancro oral e na importância da modificação de comportamentos de risco e adoção de estilos de vida saudável.
- *Motivação para a saúde oral e nutrição adequada* – uma boa saúde oral está associada a corretos comportamentos de higiene oral, a comportamentos alimentares adequados, e também a visitas regulares aos profissionais de saúde oral (Fortes, C. et al., 2016). Os bons hábitos de higiene oral praticados ao longo dos anos são essenciais para se promover e obter uma boa saúde oral. Assim, o desenvolvimento de programas de educação e motivação para a saúde oral são essenciais e indispensáveis para promoção da saúde oral.

Contudo, qualquer comportamento ou condição que aumente o risco de ter uma patologia oncológica é um fator de risco. A exposição aos fatores de risco torna os indivíduos mais suscetíveis ao aumento da probabilidade de desenvolverem cancro oral, devendo, sempre que possível, evitá-los.

2.4. Diagnóstico e Prognóstico

O diagnóstico precoce é fundamental em oncologia e para a realização de um diagnóstico correto e atempado, é fundamental elaborar uma adequada história clínica. No diagnóstico precoce do cancro oral e das lesões potencialmente malignas, o exame da cabeça, do pescoço e da cavidade oral, tem que fazer parte da rotina de observação de cada paciente nas consultas de Medicina Geral e Familiar e de Medicina Dentária. Os médicos de família e os profissionais de saúde oral devem estar particularmente vigilantes na avaliação do risco para o cancro oral particularmente em relação a: consumo de qualquer forma de tabaco, uso imoderado de álcool, história de cancro oral prévio, história de imunodeficiência, exposição ao sol e idade. A avaliação inclui assim uma história clínica completa incluindo os fatores acima referidos, os hábitos alimentares, sedentarismo e obesidade, e outros antecedentes pessoais e familiares. A avaliação inclui ainda um Exame Objetivo que não deve demorar mais do que 5 minutos e idealmente deve ser efetuado em 2 minutos. Devem valorizar-se deformidades, assimetrias faciais, alterações da pele e pigmentações. De acordo com o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) e NIH, no exame intra-oral com o auxílio de iluminação adequada, espelho dentário, compressas e luvas deve realizar-se:

- Avaliação dos fundos vestibulares superiores e inferiores, fazendo a eversão dos lábios.
- Avaliação das regiões jugais.
- Avaliação da língua. Observar a língua em repouso e em protrusão. Com esta observação, podem ser evidenciadas alterações da mobilidade lingual, como retrações e desvios, muito sugestivos de cancro. Deve-se também pedir para colocar a ponta da língua no palato e avaliar a mobilidade nos movimentos laterais.
- Avaliação do pavimento da boca.
- Avaliação do palato duro e mole.
- Avaliação da orofaringe e pilares amigdalinos (Santos, L. et al., 2011).

Em todos os casos de pacientes com sintomas ou sinais suspeitos, particularmente lesões orais que persistam por mais de 3 semanas, os pacientes devem ser encaminhados para observação por um profissional de saúde oral para eventual biópsia que confirme o diagnóstico (Azul, M. A. et al., 2014).

O autoexame da cavidade oral deve ser realizado em frente a um espelho e em local bem iluminado. Usando apenas as mãos, o paciente deve procurar alguma alteração anormal como “feridas” que não desaparecem em 15 dias, úlceras superficiais indolores que podem sangrar ou não, manchas brancas ou avermelhadas, dor ao falar ou desconforto na mastigação, perda de peso acentuada, dor e presença de linfadenomegalia cervical (Elango, J. et al., 2011).

Na tabela 3 apresentam-se aspetos a valorizar no exame físico de um paciente aquando da consulta de Medicina Dentária.

Tabela 3 - Guia de Avaliação da Saúde Oral (adaptado de Santos, L. et al., 2011; ASADOCORAL, 2016)

| Variável | Pontuação | | |
|--------------------|--|--|--|
| | 1 | 2 | 3 |
| Voz | Normal | Rouca | Dificuldade em falar |
| Deglutição | Sem dificuldade | Com alguma dor | Incapaz de deglutir |
| Lábios | Lisos, rosados e húmidos | Secos e gretados | Ulcerados ou sangrantes |
| Língua | Rosada, húmida e com papilas presentes | Saburosa ou com perda de papilas, brilhante ou avermelhada | Empolada ou gretada |
| Saliva | Líquida | Espessa | Ausente |
| Mucosa | Rosada e húmida | Avermelhada ou esbranquiçada e sem ulcerações | Ulcerada e/ou sangrante |
| Gengiva | Rosada | Com edema, podendo estar avermelhada | Sangramento espontâneo ou quando pressionada |
| Doentes ou Prótese | Limpos sem resíduos | Placa e resíduos nalgumas áreas | Placa e resíduos generalizados |

Após o exame físico, se forem encontradas quaisquer anomalias suspeitas, recomenda-se a realização de uma biópsia. O material recolhido na biópsia será então analisado por um patologista que determinará se existem células malignas ou não. Se o patologista que examina as células deteta uma lesão maligna, será necessário avaliar o estadiamento

e gradação do tumor para corretamente delinear o tratamento adequado. O tratamento não deverá iniciar-se sem a confirmação diagnóstica da patologia. Podem estar recomendados exames genericamente designados como exames de imagem: ressonância magnética nuclear (RMN), TAC e Tomografia por Emissão de Positrões (PET). A TAC e a RMN são exames que permitem detalhar com grande precisão a morfologia das estruturas anatómicas e das estruturas patológicas. A PET avalia a taxa de metabolismo das diferentes estruturas (ASADOCORAL, 2016).

A classificação Tumor-Gânglio Linfático-Metástases (TNM) desenvolvida pela União Internacional Contra o Cancro (UICC), permitirá caracterizar o estadiamento do tumor como se pode observar na seguinte tabela (Azul, M. A. et al., 2014).

Tabela 4 - Classificação Tumor-Gânglio Linfático-Metástases (TNM)

| | |
|-----|---|
| T | Dimensão do tumor |
| Tx | Tumor não pode ser avaliado |
| T0 | Sem evidência de tumor |
| T1 | <2cm |
| T2 | 2-4cm |
| T3 | >4cm |
| T4 | Tumor invade estruturas subjacentes profundas |
| NX | Gânglios linfáticos regionais |
| N | Gânglios linfáticos não podem ser avaliados |
| N0 | Sem gânglios palpáveis |
| N1 | Nódulo ipsilateral único Ø3cm |
| N2a | Nódulo ipsilateral único 3-6cm |
| NIS | Nódulos ipsilaterais múltiplos Ø6cm |
| NJC | Nódulos contralaterais ou bilaterais Ø6cm |
| NJ | Nódulos contralaterais ou bilaterais >6cm |
| M | Metástases à distância |
| M | Metástases não podem ser avaliadas |
| M0 | Sem metástases à distância |
| M | Com metástases à distância |

Os conhecimentos e competências dos Médicos Dentistas devem ser reforçados e sistematicamente atualizados por uma educação profissional contínua, para que possam estar capacitados para prevenir, diagnosticar precocemente e atuar durante o tratamento do cancro oral (Decuseara et al., 2011).

2.5. Tratamento

O tratamento do cancro oral constitui habitualmente uma abordagem multidisciplinar envolvendo esforços de cirurgiões, radioterapeutas, médicos oncologistas, médicos dentistas/estomatologistas, nutricionistas, terapeutas da fala, psicólogos, entre outros. O tamanho e o local do tumor são fatores que devem ser considerados para a definição do tratamento (ASADOCORAL, 2016; Júnior, C. et al., 2013).

À medida que os cuidados de saúde envolvem também o paciente e seus cuidados, são transferidos de um ambiente controlado numa instituição de saúde para o ambiente do paciente e é importante que estes sejam adequadamente educados e monitorizados (Deutsch et al., 2016).

O plano de tratamento depende, essencialmente, do estágio, tamanho e localização da patologia e do tipo de tratamento a efetuar. A equipa decisora tem ainda em consideração a idade do paciente e o seu estado geral de saúde. O plano de tratamento pode ser alterado ao longo do tempo. Alguns cancros respondem melhor a um só tipo de tratamento, enquanto outros podem responder melhor a uma associação de fármacos ou modalidades de tratamento (Figueiredo, A., 2013; Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2016).

As modalidades terapêuticas curativas na atualidade são geralmente:

❖ 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 QdV no pós-operatório pode ser esperada para o paciente (Wolff, K. D. et al., 2012).

Os avanços na cirurgia têm permitido o tratamento de um número crescente de tumores. Atualmente, tenta-se tratar os tumores com recurso a cirurgias menos invasivas preservando a estrutura normal da cavidade oral tanto quanto possível assim como a função. A cirurgia oferece a maior probabilidade de cura para muitos destes pacientes, principalmente para aqueles em que a patologia ainda não se propagou para outras partes do corpo (ASADOCORAL, 2016).

Muitas vezes, a excisão cirúrgica é preferida relativamente à terapia com Laser, pois permite a análise das margens e diagnóstico da lesão, mas tanto a excisão como a terapia com Laser previnem significativamente a progressão para uma lesão maligna (Arnaoutakis et al., 2013).

A excisão do tumor primário com intenção curativa inclui a sua completa remoção com margens livres, a remoção das áreas de drenagem linfática e a utilização do princípio *no-touch technique*, uma vez que a compressão do tumor durante a cirurgia pode promover a embolização ou implantação de células tumorais. A manutenção da função e da QdV são aspetos presentes no momento do planeamento da cirurgia. Por vezes, o tratamento cirúrgico implica a proteção da via aérea, sendo necessário recorrer a períodos de entubação oro ou nasotraqueal mais prolongados, ou a uma ostomia de ventilação (traqueostomia), que pode ser transitória ou definitiva. A dimensão da cirurgia é muito variável e pode incluir cirurgia oral, transcervical ou combinada. O esvaziamento ganglionar cervical pode estar indicado (Santos, L. et al., 2011).

❖ Radioterapia

Antes do início da RT é necessária uma sessão de planeamento em que se marca a posição do paciente durante todo o tratamento assim como a área a ser tratada; é confeccionada uma máscara que permite manter a cabeça do paciente sempre na mesma posição nos dias subsequentes. Devem ser realizados tratamentos orais preventivos/interventivos, visando minimizar intercorrências posteriores, como cárie de radiação, osteorradionecrose, além de xerostomia e MO. Assim, os tratamentos relacionados com a Saúde Oral devem ser feitos previamente à RT. Durante o tratamento, é fundamental que o paciente mantenha rigoroso cuidado dentário, incluindo a aplicação de flúor (ASADOCORAL, 2016; Vidal, A. et al., 2010).

A RT é um método capaz de destruir células tumorais, usando feixe de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada, por um determinado tempo, a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando erradicar todas as células tumorais com o menor dano possível às células normais circunvizinhas, à custa das quais se fará a regeneração da área irradiada. De acordo com a localização, extensão local e regional do tumor, a RT é feita de duas formas:

- *Radioterapia Externa ou Teleradioterapia* – é utilizada uma fonte de energia localizada externamente ao paciente, regra geral, um acelerador linear. O tempo de tratamento e todos os outros parâmetros físicos envolvidos são cuidadosamente controlados e verificados através de um programa de controlo de qualidade permanente. O acelerador linear funciona de maneira muito semelhante a um aparelho de raios-x, ou seja, a radiação somente é produzida quando o aparelho é ligado a uma fonte de energia elétrica.
- *Radioterapia Interna ou Braquiterapia* – é utilizada uma pequena fonte radiativa que é colocada em contacto com o tumor para um tratamento mais localizado. Geralmente é um procedimento cirúrgico e deve ser feito em sala de cirurgia com anestesia. A RT pós-operatória é recomendada para pacientes com margem positiva, lesões muito avançadas (invasão perineural, óssea) ou para pacientes com múltiplos gânglios linfáticos comprometidos e/ou rotura cápsula (Santos, L. et al., 2011; Vidal, A. et al., 2010). A RT Interna ou Braquiterapia não é utilizada na cavidade oral, pois é considerada uma técnica experimental.

De acordo com Huang, S. e O`Sullivan, B. (2013) a RT com ou sem QT é geralmente empregada em três situações:

- Adjuvante à cirurgia primária para melhorar o controlo loco regional para casos com características patológicas desfavoráveis.
- Tratamento primário para os casos que não toleram ou não são adequados para a cirurgia.
- Tratamento conservador em situações em que a patologia é persistente ou recorrente.

❖ Quimioterapia

Usualmente, a QT no tratamento do cancro oral, está indicada para os tumores avançados em que a ressecabilidade está posta em causa ou existe patologia disseminada ou recidivada. A forma de prevenir o crescimento de micro-metástases é a QT (Sadighi, S. et al., 2014; Santos, L. et al., 2011).

Tem havido uma mudança consistente no tratamento do cancro nos últimos 10 anos de agentes de QT intravenosa para oral devido à preferência do paciente para um regime mais conveniente (Deutsch et al., 2016).

Os agentes quimioterapêuticos são fármacos concebidos para terem uma toxicidade seletiva em relação às células tumorais. E são frequentemente citostáticos ou citotóxicos na natureza para evitar a divisão rápida das células malignas e/ou destruí-las no processo. Existem muitos tipos de fármacos (5-fluorouracilo, bleomicina, cisplatina, ciclofosfamida, metotrexato e Vinblastina) classificados como agentes quimioterápicos e a escolha de um ou de outro depende do tipo de cancro que estamos a tratar. A QT atua de várias formas: pode por si só levar à morte das células malignas e diminuir o risco de metastização. As principais vantagens oferecidas pela QT são: a capacidade de direcionar o cancro generalizado ou metastático, sensibilizar as células malignas para a RT e reduzir o tamanho de qualquer tumor antes de uma eventual cirurgia (ASADOCORAL, 2016; Wong, H., 2014).

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 (Deng, H. et al., 2011).

A QT provoca efeitos citotóxicos (não específicos) nas células do epitélio da camada basal, causando dano no ADN das células epiteliais progenitoras e indução da apoptose que leva ao estreitamento do epitélio e insuficiência da regeneração da mucosa, o que posteriormente origina complicações orais (Rahnama, M. et al., 2015).

a) Efeitos Laterais da Terapêutica

Os pacientes com cancro oral e orofaringe enfrentam muitos efeitos adversos de seus tratamentos contra o cancro; muitos dos efeitos são de longa duração e podem, por exemplo, afetar a imagem corporal de um sobrevivente, bem como a capacidade de comer, mastigar, engolir, falar e ouvir (Anderson, S., 2015).

De acordo com Ihde et al. (2009), a RT promove a redução da proliferação da medula óssea, do colagénio e das células endoteliais e do perióstio, sendo que o dano nos

osteoclastos ocorre antes das alterações vasculares levando ao subsequente decréscimo na remodelação óssea, causando dano tecidual.

A radiação induz também a fibrose progressiva da submucosa, tornando-a menos elástica e menos resiliente, a hipóxia dos tecidos e o trismo (Buddula et al., 2011).

Alguns dos efeitos a nível sistémico causados pela QT são: fadiga geral, astenia, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, anorexia, hipotireoidismo, hiperglicemia, toxicidade cardíaca e toxicidade a nível dermatológico. Atualmente, a administração oral de fármacos quimioterapêuticos, durante um longo período de tempo, é cada vez mais usual sendo que é necessário monitorizar os seus efeitos secundários e preveni-los (Barton, D., 2011).

A Mucosite Oral Induzida por Quimioterapia (CIOM) é um dos mais importantes efeitos colaterais indesejáveis do tratamento do cancro, promovendo os piores casos de morbidade, aumentando o tempo de internamento, e reduzindo frequentemente as probabilidades de controlar o tumor e a expectativa de vida do paciente. As úlceras provocadas pela MO podem ser uma importante fonte de infeção sistémica, especialmente em pacientes imunossuprimidos (Ribeiro, I. et al., 2015).

As complicações da cavidade oral podem surgir durante e após o tratamento do cancro e muitas vezes englobam uma série de manifestações clínicas orais tais como:

- *Xerostomia* – ocorre quando quantidades inconsistentes de saliva produzida não são suficientes para manter a cavidade oral húmida. Na maioria das vezes, a boca seca é o resultado de uma diminuição da saliva produzida pelas glândulas salivares, e é frequentemente um efeito secundário de medicação ou causado por uma condição que afeta diretamente as glândulas salivares. A boca seca tem sido tradicionalmente descrito em pacientes que receberam RT para cancro de cabeça e pescoço, QT ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Além disso, é provável que, em pacientes com cancro avançado com uma progressão da patologia e um estado de baixo desempenho, de outros fatores, por exemplo, a utilização de vários fármacos com uma potência para a produção de boca seca, pode desempenhar um papel sobreposição. O paciente pode sentir desconforto oral e dor. A secura da mucosa pode colocar o paciente em risco de infeções orais e pode levar a dificuldades de fala, mastigação e deglutição, o que afeta significativamente a sua

QdV. A redução do fluxo salivar também pode aumentar a suscetibilidade à cárie dentária e comprometer a integridade da mucosa. Os pacientes devem ser advertidos contra o café, chá, refrigerantes com cafeína, e bochechos com colutórios com álcool, pois eles podem desidratar a cavidade oral (Lee et al., 2016; Mercadante, S. et al., 2015; Wong, H., 2014).

- *Trismo* – é a incapacidade de abrir normalmente a boca, e é uma queixa comum após cirurgia de cancro oral em combinação com RT. O pós-operatório cura, incluindo fibrose e contração da cicatriz, resulta frequentemente em abertura interoclusal restrita de menos de 35 mm entre os incisivos maxilares e mandibulares. Os procedimentos que podem levar ao trismo comumente incluem cirurgia maxilar envolvendo a origem dos músculos pterigóide mediano e lateral das placas pterigóideas e mandibulectomia envolvendo qualquer músculo da mastigação. O trismo pode ser exacerbado pelas alterações fibróticas devidas à RT combinada. A intervenção precoce pode ajudar a prevenir ou minimizar muitas das consequências da fibrose induzida pela RT (Epstein, J.B. et al., 2012; Wong, H., 2014).

- *Disfagia* – é um distúrbio de deglutição, devido a muitas condições neuromusculares e consequência da fraqueza sistémica. Disfagia de líquidos, diminuição do nível de consciência, e baixa capacidade de desempenho apareceram em alta frequência com uma razão de probabilidade positiva para a morte iminente. Da mesma forma, a disfagia teve significado prognóstico para 1-2 semanas de sobrevivência. Assim, disfagia é um problema relevante em pacientes com cancro avançado que é consistente com a deterioração progressiva dos pacientes, como uma expressão de debilidade e fraqueza geral (Mercadante, S. et al., 2015). A disfagia surge de um compromisso de qualquer uma das fases da deglutição devido a uma alteração motora e/ou sensorial (Santoro, P. et al., 2011). A disfagia pode ocorrer em qualquer idade e ter diferentes fatores causais (Chaves, R. et al., 2013). As causas mais frequentes estão relacionadas com o cancro de cabeça e pescoço e tratamentos adjuvantes e/ou coadjuvantes (Vieira, D. et al., 2010), intubação prolongada, traqueostomia e ventilação mecânica (Skoretz, S. et al., 2010). As consequências da disfagia podem ser muito profundas e, habitualmente, têm por base o estado nutricional do indivíduo, a sua hidratação, QdV e capacidade de socialização (Altman, K. et al., 2010).

- *Mucosite Oral* – é a complicação aguda mais comum de RT na região da cabeça e pescoço. A radiação causa danos no epitélio e tecido conjuntivo submucoso e causa inflamação. Diminui a renovação celular e a perda da função de barreira da mucosa e aumenta o risco de infecção oral. Às vezes é necessário interromper a terapia de radiação por causa da gravidade dos problemas. A gestão da MO é fundamental para a sobrevivência do paciente, pois uma interrupção da terapia de radiação prejudica o seu efeito e aumenta a possibilidade de repovoamento de células tumorais (Khanal et al., 2010). A MO surge como uma das principais complicações do cancro relacionadas com a terapia devido ao tratamento que contemplem outras complicações que ocorrem comumente nomeadamente náuseas, vômitos e neutropenia e, assim, tornou-se uma causa importante de atraso no tratamento (Patil, K. et al., 2015). Na cavidade oral, infecções e MO são os efeitos adversos mais comuns de tratamento do cancro (Wuketich, S. et al., 2012).

2.6. Prevenção

O cancro oral poderia ser evitado na maior parte dos casos. A principal estratégia é baseada na prevenção primária, ou seja, no abandono ou na diminuição da exposição aos fatores de risco para a patologia. No carcinoma de células escamosas, o principal tipo de neoplasia maligna da boca, a prevenção primária deve ser realizada com cessação ou diminuição do consumo de tabaco e álcool. No caso das lesões labiais, a prevenção primária depende do controle da exposição solar, seja esta de natureza ocupacional ou não.

Na prevenção secundária, aquela cujo objetivo é identificar lesões com potencial de malignização ou lesões malignas em estágio inicial, o Médico Dentista tem uma contribuição muito relevante pelo seu conhecimento e técnica do exame intra-oral (Júnior, C. et al., 2013).

O autoexame oral tem o potencial de capacitar um indivíduo, dando-lhe um papel ativo no sentido de valorizar o que é e o que não é normal na sua cavidade oral. O autoexame oral tem sido indicado como um aliado na deteção precoce do cancro oral (Scott, S. et al., 2010).

As práticas básicas de higiene oral, como escovar, usar fio dentário e usar colutórios ajudam na redução da flora microbiana oral na cavidade oral e na prevenção de complicações orais. Além disso, a intervenção odontológica profissional precoce e radical reduz a frequência de problemas, minimizando o risco de complicações orais (Perry, A. et al., 2015).

De acordo com Azul, M. A. et al. (2014), os pacientes devem ser informados sobre a associação entre tabaco, álcool e cancro oral. A educação para a saúde dos pacientes deve ser um elemento chave na bordagem daqueles utentes, cujos estilos de vida podem potenciar o risco de desenvolvimento de cancro oral, devendo promover-se estilos de vida saudáveis e evitar a adoção de comportamentos de risco. Deverão os profissionais de saúde aconselhar:

- Evitar hábitos tabágicos, incluindo consumo de cigarrilhas, cigarros, tabaco mascado ou inalado e cachimbos;
- Ingestão moderada de álcool;

- Uso de creme labial com níveis adequados de fator de proteção contra a radiação solar;
- Ingestão de fruta e vegetais, diariamente, nas quantidades adequadas;
- Vacinação contra o HPV e promoção de relações sexuais protegidas em mulheres e homens com comportamento sexual de risco.

O Médico Dentista, pelo contato regular com os seus pacientes, encontra-se numa posição privilegiada para contribuir para o diagnóstico precoce e prevenção do cancro oral. De igual forma, ao desvalorizar lesões intra-orais com potencial de transformação maligna pode contribuir para o mau prognóstico associado a um diagnóstico tardio.

3. Mucosite em Oncologia Oral

3.1. Definições e Conceitos

A cavidade oral é um dos ambientes mais complexos no corpo. A mucosa é envolvida na saliva contendo bactérias, fungos e vírus. Muitos estudos têm avaliado o papel da saliva e dos microrganismos no desenvolvimento da MO. Maioritariamente, estas investigações concluíram que enquanto a MO pode ser influenciada pelo ambiente local, nem alterações na saliva ou a microflora são significativos na etiologia primária de MO (Sonis, S. T., 2009).

A MO apresenta-se como uma inflamação da mucosa secundária ao tratamento oncológico (QT e RT) que ocorre na cavidade oral; faringe, laringe, esófago e outras áreas do trato gastrointestinal. Esta inflamação provoca dor intensa, ulceração da mucosa, dificuldade na deglutição e infecções orais, podendo evoluir para infecções sistêmicas (Lalla et al., 2014; Santos, L. et al., 2011).

De acordo com Brito et al. (2012), é uma complicação frequente, que acarreta sérios problemas aos pacientes submetidos à terapia neoplásica. Inicialmente, apresenta-se como eritema, edema e ardência na mucosa oral, podendo evoluir para úlceras, resultando em dor intensa e conseqüente comprometimento nutricional. Pode levar à modificação ou à interrupção do tratamento do cancro. Além do desconforto local, as lesões ulcerativas podem sofrer invasão microbiana, predispondo o paciente a infecções locais e sistêmicas, causando morbidade e tendo impacto determinante nos pacientes. As apresentações clínicas são semelhantes quando relacionadas à QT e à RT, embora a associação entre as duas terapias produza efeito sinérgico, potencializando a severidade das lesões da mucosa oral.

É um processo inflamatório que pode envolver as células epiteliais da mucosa, desde a cavidade oral ao reto. A MO é encarada como um processo complexo envolvendo muitos fatores diferentes, incluindo o processo inflamatório, apoptose celular, citocinas, citotoxicidade de tratamentos, e microrganismos da cavidade oral (Eilers, J. et al., 2014).

A MO é definida como uma inflamação da mucosa oral, resultante de terapia de cancro normalmente manifestando uma atrofia, edema, eritema e ulcerações muito dolorosas na

mucosa oral que interferem no estado nutricional e na QdV dos pacientes, podendo limitar ou interromper a terapia oncológica em casos considerados grave. A condição pode ser exacerbada por fatores locais, tais como trauma dentário ou colonização microbiana. A MO também pode ter um efeito limitador de dose em tratamentos contra o cancro (Brasil, C. et al., 2012; Macedo, R. et al., 2015; Quinn, B., 2013).

Os pacientes com MO estão em maior risco de desenvolver uma infecção sistémica ou septicemia, uma vez que a superfície da mucosa danificada proporciona um local para alojar microrganismos e permite a sua entrada na circulação (Sakellari, I. et al., 2015).

A MO é caracterizada como tendo cinco fases:

- 1) *Iniciação* – na iniciação da lesão tecidular, o dano celular induzido pela QT ou RT resulta na morte das células epiteliais basais.
- 2) *Geração de Mensagens* – ocorre devido à ativação de uma variedade de fatores de transcrição que conduzem à regulação positiva dos genes que codificam citocinas inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), IL-1 β e IL-6 que se dirigem à submucosa e ao epitélio basal resultando em danos nos tecidos.
- 3) *Sinalização e Amplificação* – as citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF- α ativam as vias de ceramida e caspase. O resultado é a ocorrência de um ciclo contínuo de amplificação da lesão, que persiste depois da lesão inicial por QT ou RT. No início do processo, apenas mínimas alterações são visíveis.
- 4) *Ulceração e Inflamação* – caracteriza-se pela perda da integridade da mucosa formando úlceras extremamente dolorosas, que servem de porta de entrada microrganismos e que podem levar a infecções bacterianas e fúngicas secundárias. A inflamação resultante e a lesão tecidular levam à ulceração e subsequente colonização bacteriana alimentando ainda mais um ciclo vicioso de danos provocados por citocinas inflamatórias. Esta fase está associada a maiores custos, tanto pelo aumento do uso de drogas, como pela hospitalização ampliada.

- 5) *Cura ou Reparação/Cicatrização* – caracteriza-se pela proliferação epitelial e pela diferenciação celular e tecidual, restaurando a integridade do epitélio. Uma cessação do tratamento promove a interrupção da cascata, a regeneração celular e o restabelecimento da flora microbiana (Eilers, J. e Million, R., 2007; Georgiou, M., 2012; Mallick, S. et al., 2015; Spezzia, S., 2015).

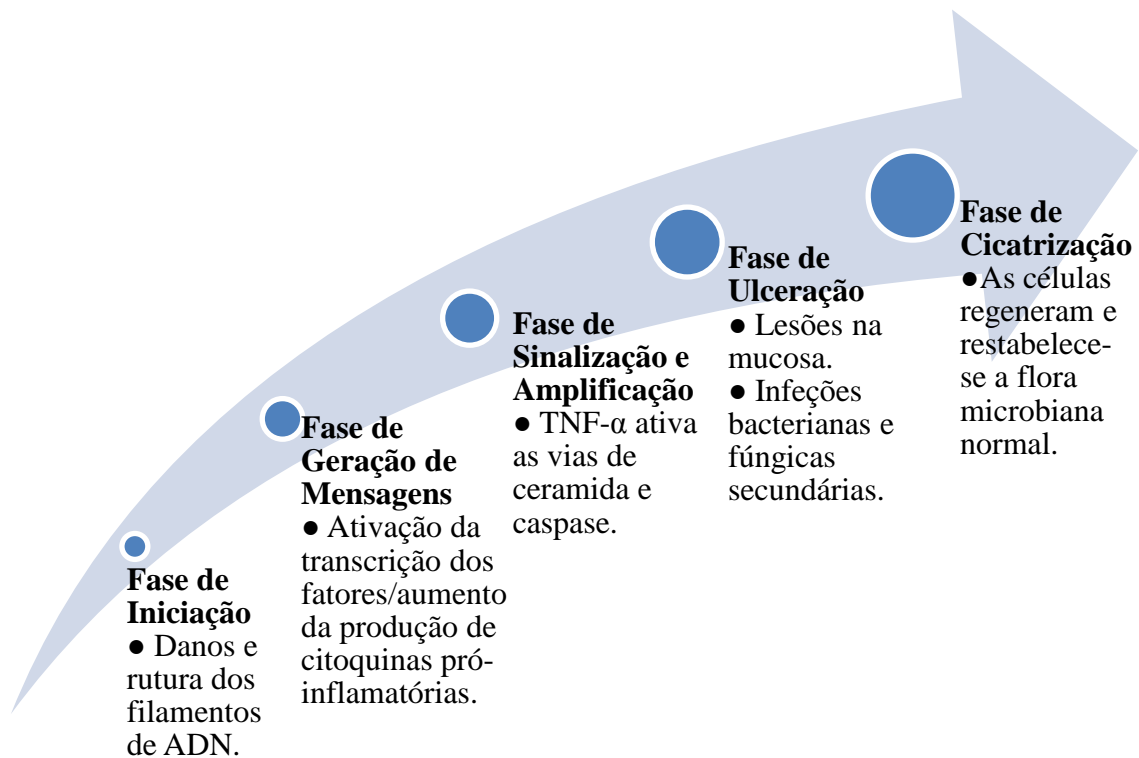


Figura 1 - Modelo de 5 fases para caracterizar os principais passos no desenvolvimento e resolução (adaptado de Mallick, S. et al., 2015)

Este modelo teórico teve o potencial de revolucionar a abordagem clínica da MO. As terapias têm a capacidade de atuar nas diferentes fases sobre os componentes do complexo processo envolvido (Eilers, J. e Million, R., 2007).

3.2. Epidemiologia

A incidência da MO atinge até 98% e varia em função do tipo de tratamento, do tipo de patologia e de fatores relacionados com o paciente (Sakellari, I. et al., 2015).

A incidência de MO é principalmente elevada em: pacientes com tumores primários na cavidade oral, orofaringe ou nasofaringe; pacientes tratados com QT concomitante; pacientes que recebem uma dose de radiação total de mais de 5 000 cGy; e aqueles que são tratados com radiação fracionada. O tipo de terapia, a dose e a via de administração, contribuem em grande medida para o desenvolvimento de MO. Num paciente com cancro da língua que recebe radioquimioterapia, a probabilidade de MO é de aproximadamente 100% (Sheibani, K. et al, 2015). A literatura indica que a incidência de MO, em qualquer grau, associada à oncoterapia para TCTH varia entre 76,3% e 89% (Figueiredo, A. et al., 2013).

Em 29-66% dos pacientes, a MO é suficientemente grave para resultar em intolerância de tratamento, redução da ingestão nutricional, perda de peso, QdV reduzida, e o aumento do risco de infeções sistémicas devido à invasão de microrganismos da cavidade oral para a corrente sanguínea (Sakellari, I. et al., 2015).

A incidência de MO induzida por QT varia em função do tipo de tratamento. De acordo com Gibson et al. (2013), ocorre MO em cerca de 40% dos pacientes após administração de dosagens convencionais de QT e em 100% dos pacientes submetidos a QT de alta dose ou QT combinada com RT para tratamento de cancro de cabeça e pescoço, associada também a problemas clínicos e económicos significativos (Harada, K. et al., 2016; Eilers, J. et al, 2014).

O risco de desenvolvimento da MO aumenta com o número de ciclos de QT e com a história prévia de MO. Em cerca de 50% dos pacientes as lesões podem ser graves, causando dor significativa, interferindo na alimentação, e frequentemente exige uma alteração do regime terapêutico (Barkokebas et al., 2015).

A incidência de Mucosite Aguda por Radiação (ARM) em pacientes a receber quimiorradioterapia é de 89% (Musha, A. et al., 2015; Barkokebas et al., 2015). Trata-se de um dos principais fatores limitantes da quimiorradioterapia para neoplasia avançada de cabeça e pescoço (Lopes, L. et al., 2016).

Tem sido descrito que a CIOM pode afetar até um terço dos pacientes tratados com QT para tumores sólidos (Heydari, A. et al., 2012; Wuketich, S. et al., 2012).

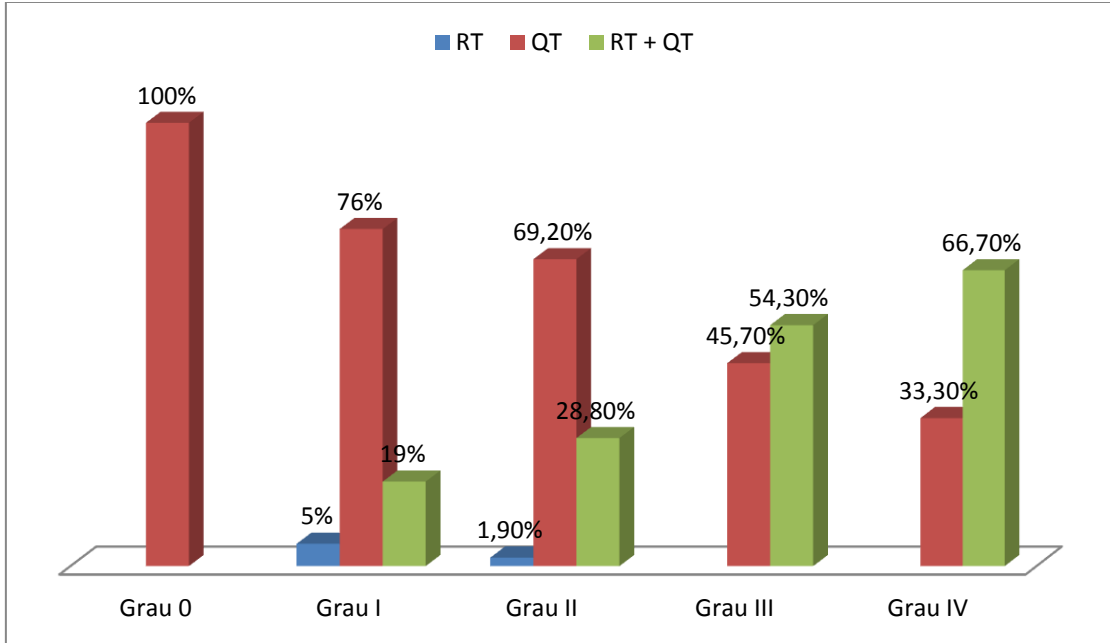


Figura 2 - Distribuição dos graus de MO conforme o tratamento oncológico (adaptado de Araújo, S. et al., 2015; Santos, R. et al., 2011)

Esta figura apresenta resultados relativamente ao grau de MO quando o paciente é submetido a um tratamento oncológico: a RT ou a QT ou a RT + QT. A classificação dos graus de MO é explorada na próxima secção.

3.3. Diagnóstico

É importante clarificar o grau de gravidade da MO (Tabela 5 e 6), para que o tratamento seja o adequado (Santos, L. et al., 2011).

Instrumentos de medida do grau de MO são importantes para dimensionar o défice de autocuidado do paciente e planear uma assistência direcionada (Araújo, S. et al., 2015).

Tabela 5 - Classificação da MO segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)

| GRAU | DESCRIÇÃO |
|------|--|
| 0 | Sem sinais ou sintomas. |
| 1 | Dor ligeira ou ulcerações não dolorosas com edema ou eritema. |
| 2 | Dor, eritema, úlceras, mas mantém a capacidade para comer alimentos moles ou líquidos. |
| 4 | Não consegue comer. |

Tabela 6 - Classificação da MO segundo o Instituto Nacional de Cancro (EUA)

| GRAU | DESCRIÇÃO |
|------|---|
| I | Assintomático ou sintomas ligeiros – não é necessário intervir. |
| II | Dor ligeira a moderada, mas mantém capacidade de ingestão oral – alterar a dieta. |
| III | Dor grave, interferindo com a ingestão oral – adequar a dieta. |
| IV | Não consegue comer; risco de vida – intervenção urgente (entérica/parentérica). |

O grau da lesão pode ser afetado significativamente se o tipo de agentes quimioterapêuticos que são usados, a dose específica, via e frequência de administração, e se a QT é administrado como monoterapia ou em combinação com outros agentes e modalidades de tratamento (Heydari, A. et al., 2012).

A MO é considerada uma das reações agudas que mais induzem o stress e aumentam o risco de infeções fúngicas, virais e bacterianas durante a QT. A dor associada prejudica

significativamente as funções orais, incluindo a fonação, deglutição e disgeusia, entre outros. As secreções viscosas espessas contínuas causadas por MO severa prejudicam ainda o paciente nos domínios: tosse, respiração e sono perturbado (Barkokebas et al., 2015; Wuketich, S. et al., 2012).

Um conjunto de sinais e sintomas apresenta-se com frequência: dor, sangramento, infecção, ulceração, xerostomia que predispõe a infecções secundárias (principalmente por fungos) alterações do paladar propiciando baixa ingestão hídrica e alimentar, desidratação e desnutrição. Os casos graves podem exigir internamento para suporte nutricional, adiamento ou suspensão do tratamento antineoplásico. O estado funcional e a QdV dos pacientes podem ser afetados quando a MO interfere com a função e integridade da cavidade oral (J. Eilers e R. Million, 2007; Lopes, L. et al., 2016).

Os pacientes com MO são significativamente mais propensos a ter dor severa e uma perda de peso de $\geq 5\%$. A gravidade da MO tem sido correlacionada com a função de deglutição comprometida em pacientes, o que resulta na necessidade de alimentação através de um tubo de gastrostomia (Brasil, C. et al., 2012; Sheibani, K., et al., 2015).

De acordo com a Classificação das Intervenções de Enfermagem (NIC), possíveis aspetos a ter em conta em relação à MO:

➤ **Domínio Fisiológico Básico e Promoção do Conforto Físico: Controlo da Dor**

- Informar ao paciente a causa da dor, o tempo previsto de duração, a fim de minimizar a ansiedade;
- Valorizar as queixas de dor do paciente;
- Proporcionar alívio da dor, com analgesia prescrita;
- Avaliar, após administração, a eficácia do analgésico;
- Aplicar métodos de distração durante a dor aguda;
- Técnicas não invasivas de alívio da dor, como uso da crioterapia;
- Aplicar escalas de avaliação da dor;
- Observar sinais não-verbais de dor e desconforto;
- Consultar médico ou enfermeiro especializado sobre soluções orais para alívio da dor.

➤ **Domínio Fisiológico Básico e Suporte Nutricional: Cuidado com a Alimentação**

- Determinar as exigências calóricas diárias do paciente em conjunto com a nutricionista;
- Realizar medidas antropométricas diariamente, para estimar perda de peso;
- Proporcionar um ambiente agradável para alimentação, longe de odores e situações de stress;
- Orientar o preparo das refeições e desencorajar o consumo de alimentos cítricos, condimentados, muito açucarados ou salgados e fritos;
- Fracionar a dieta;
- Orientar quanto ao abandono do etilismo e tabagismo;
- Alívio adequado da dor antes das refeições, quando apropriado;
- Estimular a ingestão hídrica.

➤ **Domínio Fisiológico Básico e Facilitação do Autocuidado: Manutenção da Saúde Oral e Controlo de Infeção**

- Orientar o paciente e funcionários sobre as técnicas de lavagem das mãos;
- Manter técnicas de isolamento, quando adequadas;
- Realizar, supervisionar e ensinar cuidados corretos de higiene oral;
- Incentivar o uso de soluções oxidantes de bochecho para o combate ao muco, evitando uso prolongado;
- Lubrificar lábios e mucosas periodicamente;
- Envolver a família no atendimento, orientando sobre os fatores que contribuem para a estomatite infecciosa;
- Reduzir a entrada de microrganismos oportunistas, por higiene oral satisfatória e lavagem das mãos (Araújo, S. et al., 2015).

3.4. Prognóstico

As medidas mais eficazes para melhorar o prognóstico de MO são a prevenção e o diagnóstico precoce. O diagnóstico precoce e o tratamento atempado podem levar à resolução bem-sucedida, que conduz naturalmente a um melhor prognóstico.

Contudo, o diagnóstico tardio acontece. As principais causas do diagnóstico tardio são desinformação, desvalorização das manifestações clínicas por parte dos pacientes e falta de uma observação cuidadosa por parte dos profissionais da saúde. Tal contexto leva a situações clínicas graves com capacidade para reduzir a QdV dos pacientes e comprometer o sucesso da terapia antineoplásica (Galbiatti, A. et al., 2013).

Para atuar de forma eficiente e eficaz, é necessário ter o conhecimento da patogênese da MO e das complicações orais envolvidas tendo como objetivo uma otimização da QdV do paciente, evitando complicações comprometedoras (Holmes, T. et al., 2014). Contudo, o prognóstico da MO depende da resposta à terapia dependente das características do paciente (Raber-Durlacher et al., 2010).

Existem alguns fatores relacionados com os pacientes que contribuem para aumento do risco para a MO, como:

- *Idade* – Santos, R. et al. (2011), afirmou que pacientes jovens submetidos a RT são mais propensos a desenvolver MO e que a probabilidade de apresentar MO diminui com a idade, possivelmente pela baixa taxa de replicação celular que ocorre no paciente idoso, uma vez que células com alta atividade mitótica são mais sensíveis à QT e RT.
- *Gênero* – de acordo com estudos publicados, os homens têm maior incidência de MO do que as mulheres. Contudo, verificou-se que, as mulheres apresentam maior suscetibilidade aos efeitos adversos do tratamento, como a MO (Anderson, S. et al., 2015; Araújo, S. et al., 2015).
- *Saúde e Higiene Oral* – os bons hábitos de higiene oral ajudam a evitar patologias, nomeadamente a MO. A saúde oral é um importante modificador da

MO, uma vez que pacientes com melhores condições estomatológicas desenvolvem MO com menor frequência e duração do que aqueles com higiene oral deficiente. A higiene oral é imprescindível para reduzir a influência da microbiota bacteriana, sintomatologia dolorosa e sangramentos relacionados à terapia antineoplásica (Holmes, T. et al., 2014). Alguns autores observam que a MO é mais acentuada entre os pacientes sem boas práticas de higiene oral (Sari, J. et al., 2014). Pode ser benéfico para pacientes com patologia oncológica estabelecer e manter níveis adequados da saúde oral e se submeter a exames dentários numa base regular antes e durante os tratamentos oncológicos (Wuketich, S. et al., 2012).

- *Secreção Salivar* – a MO pode ser agravada pela xerostomia devido à perda de lubrificação dos tecidos, desidratação da mucosa e a infecção secundária da mucosa. Sua intensidade, cronologia e duração estão relacionadas a fatores do tratamento, interagindo sinergicamente com fatores ambientais do paciente, onde se destacam a xerostomia e focos de infecção presentes (Caccelli, E. et al., 2009).
- *Fatores Genéticos* – torna-se cada vez mais claro que os fatores genéticos desempenham um papel no risco de toxicidade. Os determinantes genéticos do risco de MO incluem genes que regulam a disponibilidade de metabolitos ativos de fármacos de QT. Polimorfismos genéticos associados à expressão de mediadores inflamatórios como o TNF- α foram implicados no risco de MO (Raber-Durlacher et al., 2010).
- *Índice de Massa Corporal* – a MO pode levar à redução da ingestão calórica. Nestas situações, os indivíduos podem sofrer alterações em relação ao padrão alimentar, diminuindo o apetite e, conseqüentemente, a ingestão de alimentos, podendo levar a uma suposta perda de peso. Contudo, alguns estudos afirmam que na tentativa de minimizar esses sintomas, aumentam o consumo alimentar, o que pode levar ao aumento de peso corporal. E, o ganho de peso corporal pode ser correlacionado com a redução significativa da prática de atividade física. Tanto o ganho como a perda de peso são distúrbios nutricionais preocupantes que podem

afetar a QdV e o tempo de sobrevivência e levar a um mau prognóstico da patologia (Silva, BC et al., 2010).

- *Função Renal* – nos pacientes submetidos a QT, o declínio fisiológico da função renal pode contribuir para o desenvolvimento de MO, sobretudo em idades mais avançadas. Se não houver um ajuste de dose de acordo com a capacidade da função renal do paciente, aumenta o tempo de excreção do fármaco, podendo originar MO (Santos, R. et al., 2011).

- *Hábitos Tabágicos* – o consumo de tabaco pode aumentar a incidência ou agravar a MO (Schirmer, E. et al., 2012). Assim a cessação tabágica é uma condição fundamental para diminuir o risco.

- *Tratamentos Oncológicos Prévios* – fatores como: dosagem de radiação, dosagem e tipo de fármacos de QT alteram o prognóstico da MO (Sari, J. et al., 2014).

Em todos os pacientes afetados, a MO continua a ser um importante desafio terapêutico: a importância da prevenção não deve ser subestimada (Wuketich, S. et al., 2012).

Tabela 7 - Fatores relacionados com o paciente que contribuem para aumento do risco para MO: incidência e mau prognóstico (adaptado de Eilers, J. e Million, R., 2007)

| | |
|--|--|
| Idade | Aumento do risco em pacientes muito jovens devido à alta taxa de renovação celular e em pacientes idosos devido à diminuição da taxa de reparação celular. |
| Género | Estudos indicam tendência para aumento da incidência em mulheres. |
| Saúde e Higiene Oral | Uma cavidade oral bem higienizada é menos propícia ao desenvolvimento de MO. |
| Secreção Salivar | A diminuição da saliva causa aumento do risco. |
| Fatores Genéticos | Desempenham um papel no risco de toxicidade e alguns indivíduos podem apresentar aumento da resistência. |
| Índice de Massa Corporal | Indivíduos mal nutridos são mais propensos a dificuldades de cicatrização. |
| Função Renal | A creatinina elevada conduz a um aumento da toxicidade, aumentando o risco. |
| Hábitos Tabágicos | Potencia atrasos na microcirculação diminuindo o aporte de oxigénio e nutrientes e estimulando a produção de radicais livres com alterações no ADN. |
| Tratamentos Oncológicos Prévios | Há estudos que descrevem a MO como resultado de tratamentos oncológicos prévios. |

3.5. Tratamento

No que concerne ao tratamento da MO, apresentam-se as Normas de Orientação Clínica baseadas na evidência para o tratamento da MO secundária ao tratamento oncológico – *GUIDELINES*:

Tabela 8 – Recomendações a Favor de uma Intervenção (adaptado de MASCC/ISOO, 2016)

| Recomendações a favor de uma intervenção | Nível de Evidência |
|--|--------------------|
| 30 minutos de crioterapia na prevenção da MO em pacientes submetidos a QT com bolus de 5-fluoracil. | II |
| KGF-1/Palifermina na prevenção da MO (numa dose de 60g/Kg por dia, nos 3 dias que antecedem o condicionamento e nos 3 dias pós-transplante) em pacientes com neoplasia hematológica maligna que irão efetuar QT de altas doses e irradiação corporal total, seguido de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. | II |
| Terapia com laser de baixa intensidade na prevenção da MO em pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas após condicionamento com QT de altas doses, com ou sem irradiação corporal total. | II |
| Analgesia com morfina controlada pelo paciente no tratamento da dor associada à MO em pacientes submetidos ao TCTH. | II |
| Bochechos com solução de benzidamida na prevenção da MO em pacientes com cancro da cabeça e pescoço submetidos a RT em doses moderadas (até 50Gy) e sem QT concomitante. | I |

Tabela 9 - Sugestões a Favor de uma Intervenção (adaptado de MASCC/ISOO, 2016)

| Sugestões a favor de uma intervenção | Nível de Evidência |
|---|---------------------------|
| Protocolos de cuidados orais na prevenção da MO. | III |
| Crioterapia na prevenção da MO em pacientes submetidos a altas doses de melfalan, com ou sem irradiação corporal total, como regime de condicionamento para o TCTH. | III |
| Terapia com laser de baixa intensidade na prevenção da MO em pacientes submetidos à RT, sem QT concomitante, para cancro de cabeça e pescoço. | III |
| Fentanil transdérmico no tratamento da dor associada à MO em pacientes submetidos à QT convencional ou a altas doses, com ou sem irradiação corporal total. | III |
| Bochechos com soluções de morfina a 0,2% no tratamento da dor associada à MO em pacientes submetidos à QT e RT para cancro de cabeça e pescoço. | III |
| Bochechos com soluções de doxepina a 0,5% no tratamento da dor associada à MO. | IV |
| Administração por via oral de suplementos de zinco na prevenção da MO em pacientes submetidos à RT ou QT para cancro. | III |

Tabela 10 - Recomendações Contra uma Intervenção (adaptado de MASCC/ISOO, 2016)

| Recomendações contra uma intervenção | Nível de Evidência |
|---|---------------------------|
| Não utilizar comprimidos antimicrobianos de PTA e BCoG ou pasta de PTA na prevenção da MO em pacientes submetidos à RT para cancro de cabeça e pescoço. | II |
| Não utilizar soluções antimicrobianas de cloridrato de iseganana na prevenção da MO em pacientes submetidos à QT em altas doses, com ou sem irradiação corporal total, para o TCTH, ou RT ou quimio-radioterapia para cancro de cabeça e pescoço. | II |
| Não realizar bochechos com soluções de sucralfato na prevenção da MO em pacientes submetidos à QT para cancro, ou RT ou quimio-radioterapia concomitante para cancro de cabeça e pescoço. | I; II |
| Não realizar bochechos com soluções de sucralfato no tratamento da MO em pacientes submetidos a QT para cancro, ou RT para cancro de cabeça e pescoço. | I; II |
| Não utilizar glutamina intravenosa na prevenção da MO em pacientes submetidos à QT em altas doses, com ou sem irradiação corporal total, para o TCTH. | II |

Tabela 11 - Sugestões Contra uma Intervenção (adaptado de MASCC/ISOO, 2016)

| Sugestões contra uma intervenção | Nível de Evidência |
|--|--------------------|
| Não realizar bochechos com soluções de clorohexidina na prevenção da MO em pacientes submetidos à RT para cancro de cabeça e pescoço. | III |
| Não realizar bochechos com soluções com GM-CSF na prevenção da MO em pacientes submetidos à QT em altas doses para transplante autólogo ou alogénico de células-tronco hematopoiéticas. | II |
| Não realizar bochechos com soluções de misoprostol na prevenção da MO em pacientes submetidos à RT para cancro de cabeça e pescoço. | III |
| Não utilizar pentofilina sistémica, administrada por via oral, na prevenção da MO em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. | III |
| Não utilizar pilocarpine sistémica, administrada por via oral, na prevenção da MO em pacientes submetidos à RT para cancro de cabeça e pescoço, ou QT em altas doses, com ou sem irradiação corporal total, para o TCTH. | III; II |

A qualidade das evidências é classificada em seis níveis:

- *Nível I* – metanálise de múltiplos estudos controlados;
- *Nível II* – estudo individual com delineamento experimental;
- *Nível III* – estudo com delineamento quase-experimental como estudo sem randomização com grupo único pré e pós-teste, séries temporais ou caso-controle;
- *Nível IV* – estudo com delineamento não-experimental como pesquisa descritiva correlacional e qualitativa ou estudos de caso;
- *Nível V* – relatório de casos ou dado obtido de forma sistemática, de qualidade verificável ou dados de avaliação de programas;

- *Nível VI* – opinião de autoridades respeitáveis baseada na competência clínica ou opinião de comités de especialistas, incluindo interpretações de informações não baseadas em pesquisas.

❖ Interrupção do Tratamento Oncológico Secundário

A interrupção do tratamento pode ser necessária em pacientes com MO. Porém, deve notar-se que a interrupção do tratamento se faz à custa da redução do controlo da patologia podendo prolongar o período de internamento e inclusivamente comprometer a sobrevivência (Harada, K. et al., 2016; Mallick, S. et al., 2015).

3.6. Prevenção

Existem formas de prevenir ou reduzir a intensidade da MO. Para isso, é necessária uma adequada intervenção multiprofissional (Lopes, L. et al., 2016).

Os pacientes com higiene oral deficiente são mais suscetíveis e têm tempos de recuperação mais longos (Heydari, A. et al., 2012). Antes de iniciar o tratamento oncológico, o paciente deve ser motivado a otimizar os cuidados orais. A higiene oral é de extrema importância na prevenção e inclui a escovagem regular dos dentes com uma escova macia e bochechos com colutório não-alcoólico e uma combinação de solução salina e bicarbonato de sódio- só devem ser usados colutórios neutros (benzidamina, soluções salinas ou com águas minerais). É também recomendado que um exame dentário pormenorizado e qualquer tratamento dentário se realizem antes da terapia. Os tratamentos dentários devem ser executados antes dos ciclos de QT e RT e dever-se-á respeitar um período de cicatrização da mucosa oral de 2-3 semanas. Não havendo complicações infecciosas, não é recomendada a utilização de antibióticos, antifúngicos e antivirais (Georgiou, M., 2012).

São recomendações importantes:

- Avaliar a higiene oral após os conselhos dados nas consultas;
- Reforçar as instruções técnicas e motivar o paciente;
- O paciente deve utilizar uma escova suave ou ultra suave 2 a 3 vezes/dia;
- Utilizar a pasta dentífrica da sua preferência, desde de que contenha flúor. Evitar pastas designadas para branqueamento dentário ou com sabor intenso;
- Utilizar atraumáticamente o fio dentário uma vez por dia. Se o paciente não o utilizava previamente, é desaconselhável que inicie o seu uso neste período;
- Bochechar abundantemente durante o dia (Palmela, P., 2010).

Evitar alimentos quentes e picantes e abster-se de beber álcool são medidas cruciais na redução da incidência e gravidade da MO (Mallick, S., et al., 2015).

A profilaxia com flúor neutro pode ser feita através de gel em moldeiras ou através de colutórios. A amifostina, um citoprotetor, administrada por via endovenosa ou subcutânea, pode ser usada na prevenção da MO induzida por QT ou RT. O palifermina (KGF1) é um fator de crescimento do queranócito para a prevenção em pacientes com

elevado risco desta patologia. A crioterapia na forma de pedaços de gelo diminui a ocorrência severa em pacientes medicados com melfalan ou fármacos com rápida difusão pelo organismo (5-FU em bolus ou metatrexato (Santos, L. et al., 2011).

De acordo com MASCC/ISOO, para a prevenção da MO recomenda-se uma intervenção multidisciplinar e o estabelecimento de protocolos cuidadosos, com educação de pacientes e profissionais, no sentido de garantir o seu cumprimento. A inclusão de profissionais de Medicina Dentária é vital durante o tratamento da MO e respectivas fases de acompanhamento (Raber-Durlacher et al., 2010; Quinn, B., 2013).

CONCLUSÃO

O cancro é atualmente uma das principais causas de morte no mundo. O cancro é uma das situações com maior impacto a nível da prestação de cuidados hospitalares e a nível de incapacidade.

As patologias oncológicas têm sido vistas como a grande epidemia nos últimos anos, devido à elevada taxa de morbilidade e de mortalidade. Os rastreios podem auxiliar no diagnóstico precoce, o que conduz a uma maior taxa de sobrevivência.

Estas patologias revestem-se de características com grande carga emocional e assume uma representação social de elevada componente simbólica. O paciente oncológico enfrenta alterações no seu estilo de vida, provocadas pela patologia e pela recorrência de internamentos hospitalares e tratamentos. Este fato é partilhado pela família, amigos e toda a equipa de tratamento.

Alguns dos fatores de risco das patologias oncológicas, incluindo as da cavidade oral, são do tipo biológico (vírus e bactérias), fatores ambientais químicos e físicos ou predisposição hereditária.

O tabaco e o álcool lideram os fatores de risco com maior importância na carcinogénese oral. É fundamental que os profissionais de saúde compreendam que a dependência de nicotina e de álcool etílico está relacionada a complexos mecanismos neurológicos, psíquicos e comportamentais, e que o sucesso na interrupção e abstinência desses hábitos não depende apenas da compreensão e da vontade do paciente e dos seus familiares. Medidas eficazes visando o abandono de hábitos tabágicos e etílicos são fulcrais na prevenção da doença oncológica de cabeça e pescoço e no sucesso da terapia oncológica.

A Medicina Dentária exerce um importante papel em Oncologia Oral: na prevenção e diagnóstico precoce; na preparação da cavidade oral que irá sofrer os impactos dos tratamentos oncológicos; e por fim, numa fase de reabilitação/reconstrução.

Neste contexto, o controlo da MO continua a ser um importante desafio clínico para a equipa multidisciplinar, na qual a Medicina Dentária se deverá incluir.

A sua elevada incidência – que pode atingir até 98% – varia muito em função do tipo de tratamento, mas depende consideravelmente de fatores relacionados com o paciente oncológico, tais como: a idade, o género, fatores genéticos, qualidade da higiene oral e o consumo de álcool e tabaco. É uma complicação aguda muito frequente associada aos tratamentos com RT e QT.

Caracteriza-se pela inflamação da mucosa oral. Esta varia do eritema localizado até a presença de úlceras extensas, podendo ser agravada por uma saúde oral precária. A manifestação clínica mais precoce na mucosa é o desenvolvimento de uma coloração esbranquiçada, a qual ocorre devido à ausência de descamação da queratina. A dor, ardência e desconforto são sintomas que se podem acentuar durante a alimentação ou higienização da cavidade oral, podendo conduzir à interrupção do tratamento, uso de sonda nasogástrica e hospitalização.

As lesões na cavidade oral e a sintomatologia inerente podem ter um impacto negativo na QdV, comprometendo domínios físicos e psicológicos, afetando muitas vezes a imagem corporal, a comunicação e a nutrição, que reduzem substancialmente a socialização. A QdV relacionada com a saúde oral constitui um importante domínio a ser considerado quando se orienta a decisão terapêutica e se avalia a eficácia das intervenções que tenham como objetivo melhorar a saúde oral. Ainda, o impacto económico associado à MO não deve ser ignorado.

O tratamento da MO baseia-se no uso de anestésicos, anti-inflamatórios e antimicrobianos. O controlo da dor é um dos objetivos principais do tratamento.

Outra forma importante de minimizar as consequências da MO, em pacientes que se vão submeter ao tratamento oncológico é através da manutenção da saúde oral. São objetivos importantes, a redução da atividade metabólica da microflora oral, e prevenir/reduzir o desconforto associado à MO. Ao reduzir-se a quantidade de microrganismos, a probabilidade de se desenvolverem infeções secundárias decresce.

Devido à facilidade de aplicação, a tolerabilidade, e ausência de efeitos secundários, a crioterapia por via oral é recomendada para aliviar e diminuir a incidência da MO e da sua gravidade. O uso do laser de baixa potência para a prevenção e tratamento da MO em pacientes com cancro tem vantagens descritas – baixo custo, sem efeitos colaterais – é também uma opção terapêutica viável.

O impacto significativo de complicações a longo prazo exige uma grande sensibilização e reconhecimento dos profissionais de saúde para promover a prevenção e intervenção apropriada.

O prognóstico associado a MO depende de inúmeros fatores, tais como: idade, gênero, saúde e higiene oral, secreção salivar, fatores genéticos, índice de massa corporal, função renal, hábitos tabágicos e tratamentos oncológicos prévios. Uma aposta na redução da exposição a fatores de risco modificáveis melhora o prognóstico.

Os profissionais de saúde oral devem ser integrados nas equipas de prevenção e tratamento da MO. Uma aproximação entre o paciente oncológico e o Médico Dentista – formado e preparado para atuar em oncologia oral – permite iniciar protocolos clínicos corretos, de forma atempada, com potencial para reduzir substancialmente a taxa de incidência e a morbidade associada a MO. Pela formação que têm, os Médicos Dentistas podem acrescentar valor às equipas multidisciplinares e claros benefícios ao paciente oncológico.

BIBLIOGRAFIA

Altman K. et al. (2010). Consequence of dysphagia in the hospitalized patient: impact on prognosis and hospital resources. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 136 (8): 784-9. doi: 10-1001/archoto.2010.129.

Anderson, S. (2015). Medical Imaging of Oral and Oropharyngeal Cancer. *Radiologic Technology*, Vol. 87 (Nº 2), pp. 187-206.

Anna, Z. et al. (2011). Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head and Neck Oncology*, 3 (2), pp. 1-12. doi: 10.1186/1758-3284-3-2.

Araújo, S. et al. (2015). El paciente oncológico con mucositis oral: desafíos para el cuidado de enfermeira. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 23 (2), pp. 267-74. doi: 10.1590/0104-1169.0090.2551.

Araújo, S. et al. (2015). Oral mucositis: sociodemographic analysis in cancer patients. *Portuguese ReOnFacema*, 1 (1), pp. 3-8.

Araújo, T. et al. (2015). Manifestações bucais em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico. *Revista Cubana Estomatología*, 52 (4), pp. 16-21.

Arnaoutakis et al. (2013). Recurrence patterns and management of oral cavity premalignant lesions. *Oral Oncology*, 49 (8), pp. 814-817. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.008

ASADOCORAL – Associação dos Amigos dos Doentes com Cancro Oral (2016). [Em linha]. Disponível em <<https://asadocoral.pt>>. [Consultado em 01/07/2016].

Azul, M. A. et al. (2014). Guia para Profissionais de Saúde – Intervenção Precoce no Cancro Oral. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ond.pt/noticias/2014/03/livrocancrooral.pdf>>. [Consultado em 29/06/2016].

Barkokebas et al. (2015). Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of patients diagnosed with cancer. *J Oral Patho Med*, 44, pp. 746-751. doi: 10.1111/jop.12282.

Barton, D. (2011). Oral agents in Cancer Treatment: the context for adherence. *Seminars in Oncology Nursing*, Vol. 27 (Nº 2), pp. 104-115. doi: 10.1016/j.soncn.2011.02.002.

Brasil, C. et al. (2012). Management of oral mucositis. *Arch Oncology*, 19 (1-2), pp. 57-61.

Brito et al. (2012). Efeito da clorexidina e do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite oral. *Revista de Odontologia da UNESP*, 41 (4), pp. 236-241.

Brocklehurst, P. et al. (2013). Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database of Systematic Rev.*, 11, pp. 1-32. doi: 10.1002/14651858.CD004150.pub3.

Buddula et al. (2011). Survival of Turned and Roughened Dental Implants in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 106, pp. 290-296. doi: 10.1016/S0022-3913(11)60133-9.

Cacelli, E. et al. (2009). Avaliação da mucosite e xerostomia como complicações do tratamento de radioterapia no câncer de boca e orofaringe. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, Vol. 38 (Nº 2), pp. 80-83.

Carneiro et al. (2007). Manifestações gerais das leucemias agudas na infância. Aspectos básicos para o conhecimento do cirurgião-dentista. *Arquivo Brasileiro de Odontologia*, 3 (2), pp. 129-145.

Carrillo, C. et al. (2010). Dental approach in the pediatric oncology patient: characteristics of the population treated at the dentistry unit in a pediatric oncology Brazilian teaching Hospital. *Clinics*, 65 (6), pp. 569-573. doi: 10.1590/S1807-59322010000600002.

Carvalho, G. et al. (2011). Qual a relevância da nutrição em oncologia?. *Acta Med Port*, 24 (S4), pp. 1041-1050.

Chaves, R. et al. (2013). Análise Videofluoroscópica Bidimensional Perceptual Da Fase Faríngea Da Deglutição Em Indivíduos Acima De 50 Anos. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 26 (4), pp. 274-279.

Decuseara et al. (2011). Oral cancer: Knowledge, practices and opinions of dentists in Ireland. *Journal of the Irish Dental Association*, 57 (4), pp. 209-214.

Deng, H. et al. (2011). The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals. *Australian Dental Journal*, 56 (3), pp. 244-252. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01349.x.

Deutsch et al. (2016). Utilization patterns for oral oncology medications in a specialty pharmacy cycle management program. *J Oncol Pharm Practice*, Vol. 22 (1), pp. 68-75. doi: 10.1177/1078155214547664.

DGS (2016). Portugal – Doenças Oncológicas em números – 2015. [Em linha]. Disponível em <http://www.apah.pt/media/publicacoes_tecnicas_sector_saude_2/Doencas_Oncologicas.pdf>. [Consultado em 06/01/2017].

Eilers, J. e Million, R. (2007). Prevention and Management of Oral Mucositis in Patients With Cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, Vol. 23 (Nº 1), pp. 201-212.

Eilers, J. et al. (2014). Evidence-Based Interventions for Cancer Treatment-Related Mucositis: Putting Evidence Into Practice. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, Vol. 18 (Nº 6), pp. 80-96. doi: 10.1188/14.CJON.S3.80-96.

Elango, J. et al. (2011). Mouth self-examination to improve oral cancer awareness and early detection in a high-risk population. *Oral Oncology*, 44 (2), pp. 115-121. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.05.001.

Epstein, J.B. et al. (2012). Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy: From Cancer Treatment to Survivorship. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62 (6), pp. 400-422. doi: 10.3322/caac.21157.

Ferreira, S. et al. (2016). Desenho como possível veículo de descrição das percepções e conhecimentos sobre câncer bucal de um grupo de indivíduos sem formação educacional formal em Maceió, Alagoas - Brasil. *Sau. & Transf. Soc.*, Vol. 7 (Nº 2), pp. 123-133.

Filho, V. (2013). Consumo de bebidas alcoólicas e risco de câncer. *Revista USP*, Nº 96, pp. 37-46.

Figueiredo, A. et al. (2013). Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev Assoc Med Bras*, 59 (5), pp. 467-474.

Fortes, C. et al. (2016). Atitudes, comportamentos e estado de saúde oral dos alunos do 1.º ano da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*, 57 (4), pp. 236-246.

Frazão, C. et al. (2012). Pacientes oncológicos pediátricos: manifestações bucais da terapia antineoplásica. *Revista Saúde e Pesquisa*, 5 (3), pp. 587-592.

Galbiatti, A. et al. (2013). Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*, 79 (2), pp. 239-247.

Galvão, J. et al. (2012). Prevalência da cárie dentária e presença de bactérias cariogênicas no dorso lingual – Estudo seccional cruzado. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*, 53 (1), pp. 11–16.

Georgiou, M. (2012). Oral Mucositis: understanding the pathology and management. *Hippokratia*, 16 (3), pp. 215-216.

Giannini, P. e Shetty, K. (2011). Diagnosis and Management of Oral Candidiasis. *Otolaryngologic Clinics of North America*, Vol. 44 (Nº 1), pp. 231-240. doi: 10.1016/j.otc.2010.09.010.

Harada, K. et al. (2016). Efficacy of elemental diet on prevention for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Support Care Cancer*, 24, pp. 953-959. doi: 10.1007/s00520-015-2866-7.

Heydari, A. et al. (2012). Effect of Oral Cryotherapy on Combination Chemotherapy-induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. *Middle East Journal of Cancer*, 3 (2&3), pp. 55-64.

Holmes, T. et al. (2014). Factores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida. *Revista Cubana de Estomatología*, 51 (1), pp. 71-79.

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.

Ihde et al. (2009). Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants: a review of literatura. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107, pp. 56-64.

Júnior, C. et al. (2013). Oral cancer based on scientific evidences. *Rev Assoc Paul Cir Dent*, 67 (3), pp. 178-86.

Khanal et al. (2010). Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 39, pp. 1181-1185. doi: 10.1016/j.ijom.2010.05.014.

Kietthubthew et al. (2010). Association of polymorphisms in proinflammatory cytokine genes with the development of oral cancer in Southern Thailand. *Int J Hyg Environ Health*, 213 (2), pp. 146-152. doi: 10.1016/j.ijheh.2010.01.002.

Kohlsdorf e Júnior (2011). Cuidadores de crianças com leucemia: exigências do tratamento e aprendizagem de novos comportamentos. *Estudos de Psicologia*, 16 (3), pp. 227-234.

Kumar et al. (2016). Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, Vol. 12, pp. 458-463.

Lalla et al. (2014). MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer*, pp. 1453-1461.

Laprise et al. (2016). Periodontal diseases and risk of oral cancer in Southern India: Results from the HeNCe Life study. *Int. J. Cancer*, 139, pp. 1512-1519. doi: 10.1002/ijc.30201.

Liga Portuguesa Contra o Cancro (2016). [Em linha]. Disponível em <<http://www.ligacontracancro.pt/>>. [Consultado em 29/06/2016].

Lee et al. (2016). Xerostomia Among Older Adults With Low Income: Nuisance or Warning?. *Journal of Nursing Scholarship*, 48 (1), pp. 58-65. doi: 10.1111/jnu.12185.

Lopes, L. et al. (2016). Prevenção e tratamento da mucosite em ambulatório de oncologia: uma construção colectiva. *Texto Contexto Enferm*, 2016, 25 (1), pp. 1-9.

Macedo, R. et al. (2015). Uso da clorexidina no tratamento da mucosite oral em pacientes com leucemia aguda: revisão sistemática. *Rev Dor. São Paulo*, 16 (3), pp. 221-226.

Maia, H. et al. (2016). Potentially malignant oral lesions: clinicopathological correlations. *Einstein*, 14 (1), pp. 35-40. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3578.

Maio, R. et al. (2010). Ingestão dietéticas, concentrações séricas e teciduais orais de carotenóides em pacientes com carcinoma epidermóide da cavidade oral e da orofaringe. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 56 (1), pp. 7-15.

Majchrzak, E. et al. (2014). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radiology and Oncology*, 48 (1), pp. 1-10. doi: 10.2478/raon-2013-0057.

Mallick, S. et al. (2015). Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, pp. 2285-2293. doi: 10.1007/s00405-015-3694-6.

Mariani, T. et al. (2016). Prevalência de candidose bucal em pacientes hospitalizados e avaliação dos fatores de risco. *SALUSVITA*, Bauru, Vol. 35 (Nº 3), pp. 379-395.

Markopoulos, A. (2012). Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. *The Open Dentistry Journal*, 6, pp. 126-130. doi: 10.2174/1874210601206010126.

MASCC/ISOO – Multinational Association of Supportive Care in Cancer/The International Society of Oral Oncology (2016). [Em linha]. Disponível em <<http://www.mascc.org/mucositis-guidelines>>. [Consultado em 05/04/2016].

Masthan, K. M. K. et al. (2012). Advanced diagnostic aids in oral cancer: Mini review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13 (8), pp. 3573-3576.

Mercadante, S. et al. (2015). Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*, 23, pp. 3249-3255. doi: 10.1007/s00520-015-2720-y.

Meurman, JH. (2010). Infections and dietary risk factors of oral cancer. *Oral Oncology*, 46 (6), pp. 411-413. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.003.

Migliari et al. (2011). Oral colonization by *Candida* species in AIDS pediatric patients. *Oral Diseases*, Houndmills, Vol. 17 (Nº 2), pp. 393-398. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01765.x.

Moreira, R. et al. (2012). Percepções dos médicos a respeito do aconselhamento genético do câncer: o exemplo do câncer colorretal. *Rev. Ciênc. Ext.*, Vol. 8 (Nº 2), pp. 46-65.

Musha, A. et al. (2015). Prediction of Acute Radiation Mucositis using na Oral Mucosal Dose Surface Model in Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck Tumors. *PLoS ONE* 10 (10), pp. 1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0141734.

National Cancer Institute. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cancer.gov/>>. [Consultado em 29/06/2016].

OMD – Ordem dos Médicos Dentistas (2016). [Em linha]. Disponível em <<http://www.omd.pt/publico/cancro-oral>>. [Consultado em 02/06/2016].

Palmela, P. (2010). [Em linha]. Disponível em <<http://www.sppneumologia.pt/uploads/files/spp/PDF33.pdf>>. [Consultado em 09/01/2017].

Patil, K. et al. (2015). Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy Induced Oral Mucositis Patients: A Pilot Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, Vol. 9 (8), pp. 59-62. doi: 10.7860/JCDR/2015/13034.6345.

Pereira, K. et al. (2012). Micotoxinas e seu potencial carcinogênico. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, Vol. 15 (Nº 4), pp. 147-165.

Peres, P. et al. (2013). Odontopediatria aplicada ao câncer infantil- manifestações clínicas e protocolos de atendimento. *Journal Management Primary of Health Care*, 4 (3), pp. 191-199.

Perry, A. et al. (2015). Knowledge, Perceived Ability and Practice Behaviors Regarding Oral Health among Pediatric Hematology and Oncology Nurses. *The Journal of Dental Hygiene*, Vol. 89 (Nº 4), pp. 219-228.

Petti, S. (2009). Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncology, Journal Elsevier*, 45, pp. 340-350.

Pinto, F. et al. (2011). Manutenção do tabagismo e etilismo em pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço: influência do tipo de tratamento oncológico empregado. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 57 (2), pp. 171-176.

Prado, B. et al. (2010). Estudo epidemiológico das lesões bucais no período de 5 anos. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 22 (1), pp. 25-29.

Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral – Avaliação do Risco em Saúde Oral (2006). [Em linha]. Disponível em <https://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/writer_file/document/226/SOr_doc4.pdf>. [Consultado em 01/07/2016].

Puñal, J. et al. (2010). Occupation as a risk factor for oral and pharyngeal cancer. *Acta Otorrinolaringologica*, 61 (5), pp. 375-383.

Quinn, B. (2013). Efficacy of a supersaturated calcium phosphate oral rinse for the prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving high-dose cancer therapy: a review of current data. *European Journal of Cancer Care*, 22, pp. 564-579. doi: 10.1111/ecc.12073.

Raber-Durlacher et al. (2010). Oral mucositis. *Oral Oncology*, 46, pp. 452-456.

Rahnama, M. et al. (2015). Analysis of the influence of parenteral cancer chemotherapy on the health condition of oral mucosa. *Contemporary Oncology*, Vol. 19 (Nº 1), pp. 77-82. doi: 10.5114/wo.2014.45291.

Ribeiro, I. et al. (2015). Treatment of severe oral mucositis in a pediatric patient undergoing chemotherapy. *RGO - Revista Gaúcha de Odontologia*, Vol. 63 (Nº 4), pp. 467-471.

Richiardi, L. et al. (2011). Occupation and risk of upper aerodigestive tract cancer: The ARCAGE study. *Int J Cancer*, 10 (2), pp. 102-106. doi: 10.1002/ijc.26237.

Rolão, A. et al. (2011). Qual o perfil nutricional e de estilos de vida do doente oncológico?. *Acta Médica Portuguesa*, 24 (S2), pp. 113-122.

ROR-Centro – Registo Oncológico Regional do Centro (2016). [Em linha]. Disponível em <<https://www.rorcentro.com.pt/>>. [Consultado em 30/06/2016].

ROR-Sul – Registo Oncológico Regional do Sul (2016). [Em linha]. Disponível em <<https://www.ror-sul.org.pt/>>. [Consultado em 30/06/2016].

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

RORENO – Registo Oncológico Regional do Norte (2016). [Em linha]. Disponível em <<https://www.roreno.com.pt/>>. [Consultado em 30/06/2016].

Sadighi, S. et al. (2014). Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Squamous Carcinoma of Oral Cavity: a Pilot Study. *Acta Medical Iran*, Vol. 53 (Nº 6), pp. 380-386.

Sakellari, I. et al. (2015). A prospective study of incidence, clinical and quality of life consequences of oral mucositis post palifermin prophylaxis in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol*, 94, pp. 1733-1740. doi: 10.1007/s00277-015-2437-5.

Santoro, P. et al. (2011). Otolaryngology and speech therapy evaluation in the assessment of Oropharyngeal dysphagia: A combined protocol proposal. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 77 (2), pp. 201-213.

Santos, L. et al. (2011). *Oncologia Oral*. Lisboa: LIDEL – Edições Técnicas, Lda.

Santos, R. et al. (2011). Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Rev Esc Enferm USP*, 45 (6), pp. 1338-44.

Sari, J. et al. (2014). Oral complications in patients receiving head and neck radiation therapy: a literature review. *RGO - Revista Gaúcha da Odontologia*, Vol. 62 (Nº 4), pp. 395-400.

Schirmer, E. et al. (2012). Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. *Rev Dor. São Paulo*, 13 (2), pp. 141-146.

Scott, S. et al. (2010). Pilot study to estimate the accuracy of mouth self-examination in an at-risk group. *Head & Neck*, 32 (10), pp. 1393-1401. doi: 10.1002/hed.21341.

Scully, C. (2011). Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16 (3), pp. 306-311.

Sheibani, K. et al. (2015). Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Oncol*, 11, pp. 22-27. doi: 10.1111/ajco.12288.

Shukla, D. et al. (2012). Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes (GSTM1 and CYP1A1) as risk factors for oral premalignant lesions and oral cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, 156 (3), pp. 253-259.

Siddiqui et al. (2015). Resveratol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, pp. 1-12.

Silva, BC et al. (2010). Influência da quimioterapia no peso corporal de mulheres com câncer de mama. *Com. Ciências Saúde.*, 21 (3), pp. 245-252.

Silva, S. et al. (2016). A associação dos genes BRCA1 E BRCA2 às formas hereditárias de câncer de mama e câncer de próstata. *Braz. J. Surg. Clin. Res.*, Vol. 13 (Nº 1), pp. 56-63.

Silveira, A. et al. (2012). Oncologia de Cabeça e Pescoço: enquadramento epidemiológico e clínico na avaliação da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 15 (1), pp. 38-48.

Silveira, A. et al. (2013). Oral Cancer: Health Promotion and Visual Screening —A Study Report. *Journal of Cancer Therapy*, 4, pp. 1313-1320.

Skoretz, S. et al. (2010). The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review. *Chest*, 137 (3), pp. 665-673. doi: 10.1378/chest.09-1823.

Sonis, S. T., (2009). Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis, *Oral Oncology*, 45, pp. 1015-1020.

Spezzia, S. (2015). Mucosite Oral. *J Oral Invest*, 4 (1), pp. 14-18.

Srinivasprasad, V. et al. (2015). Liaison between micro-organisms and oral cancer. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 7 (2), pp. 1-21. doi: 10.4103/0975-7406.163451.

Tanaka et al. (2013). Chemical-induced Carcinogenesis. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, Vol. 6, pp. 203-209.

Varoni et al. (2015). Ethanol versus Phytochemicals in Wine: Oral Cancer Risk in a Light Drinking Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, pp. 17029-17047. doi: 10.3390/ijms160817029.

Vidal, A. et al. (2010). Radiotherapy in tumors of mouth. *Odontol. Clín.-Cient.*, Recife, 9 (4), pp. 295-298.

Vieira, D. et al. (2010). Validação da versão portuguêsado questionário SWAL-QoL e doentes com patologia oncológica da cabeça e pescoço. *Arquivos de Medicina*, 29 (1), pp.6-10.

Wolff, K. D. et al. (2012). The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Deutsches Arzteblatt International*, 109 (48), pp. 829-835. doi: 10.3238/arztebl.2012.0829.

Wong, H. (2014). Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *The Scientific World Journal*, pp. 1-14.

World Health Organization (2016). [Em linha]. Disponível em <<https://www.who.int/en/>>. [Consultado em 29/06/2016].

Wuketich, S. et al. (2012). Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. *Support Care Cancer*, 20, pp. 175-183. doi: 10.1007/s00520-011-1107-y.

ANEXOS

Anexo 1 - Taxas de incidência bruta e padronizada por 100.000 de tumores malignos por localização e sexo, 2010 (adaptado de RORENO)

| Topografia | < 1 | 1 - 4 | 5 - 9 | 10 - 14 | 15 - 19 | 20 - 24 | 25 - 29 | 30 - 34 | 35 - 39 | 40 - 44 | 45 - 49 | 50 - 54 | 55 - 59 | 60 - 64 | 65 - 69 | 70 - 74 | 75 - 79 | 80 - 84 | ≥ 85 | Total |
|----------------------------|-----|-------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------|-------|
| C00 Lábio | • | • | • | • | • | • | 1 | 2 | • | 7 | 6 | 6 | 19 | 13 | 28 | 29 | 37 | 34 | 27 | 209 |
| C01-02 Língua | • | • | • | • | • | • | • | 4 | 6 | 19 | 36 | 46 | 49 | 45 | 33 | 20 | 26 | 19 | 13 | 316 |
| C03-06 Boca | • | • | 1 | • | • | • | • | 3 | 3 | 18 | 41 | 46 | 41 | 36 | 34 | 31 | 27 | 29 | 21 | 331 |
| C07-08 Glândulas Salivares | • | • | • | • | • | 1 | 1 | 1 | 10 | 8 | 3 | 7 | 10 | 10 | 13 | 12 | 13 | 6 | 13 | 108 |
| C09 Amígdala | • | • | • | • | • | • | 1 | 1 | 3 | 15 | 10 | 35 | 24 | 23 | 7 | 10 | 8 | 3 | • | 140 |
| C10 Orofaringe - Outros | • | • | • | • | • | • | • | • | 2 | 11 | 18 | 25 | 21 | 17 | 15 | 13 | 4 | 3 | 1 | 130 |
| C11 Nasofaringe | • | 1 | • | • | 2 | 3 | • | 2 | 5 | 11 | 7 | 12 | 15 | 8 | 13 | 10 | 5 | 3 | 1 | 98 |
| C12-13 Hipofaringe | • | • | • | • | • | • | • | • | 2 | 15 | 40 | 35 | 32 | 38 | 22 | 19 | 12 | 7 | 1 | 223 |
| C14 Faringe - Outros | • | • | • | • | • | • | 1 | • | • | 4 | 5 | 7 | 8 | 6 | 5 | 4 | 3 | 4 | • | 47 |