

Nathália Carvalho de Azevedo

Autoexame para a deteção dos sinais e sintomas do cancro oral – *scoping review*

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2023

Nathália Carvalho de Azevedo

Autoexame para a deteção dos sinais e sintomas do cancro oral – *scoping review*

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2023

Nathália Carvalho de Azevedo

Autoexame para a deteção dos sinais e sintomas do cancro oral – *scoping review*

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

(Nathália Carvalho de Azevedo)

SUMÁRIO

Introdução: O cancro oral é a sexta neoplasia maligna mais comum do mundo. De acordo com as últimas estimativas da *World Health Organization* (WHO), em 2020 foram registados 377.713 novos casos de cancro da cavidade oral e dos lábios. A identificação precoce torna o tratamento mais simples e as consequências menos severas. Assim, uma das formas mais simples de identificar os sinais e sintomas iniciais é a realização do autoexame dos lábios e da cavidade oral, através da observação em frente ao espelho com boa iluminação.

Materiais e Métodos: O tipo de estudo realizado foi uma *Scoping Review*, de acordo com as recomendações da *Joanna Briggs Institutes* (JBI) com o objetivo de atualizar o protocolo de autoexame da cavidade oral, de acordo com a evidência científica atual. A pesquisa bibliográfica foi efetuada com recurso à plataforma digital PubMed® e utilizaram-se diferentes termos *Medical Subject Headings* (MeSH), *sub-heading* e palavras-chave, em simultâneo com o operador booleano ‘AND’.

Resultados: Após a aplicação dos descritores de pesquisa foram identificados 1720 artigos, que foram exportados para o Zotero. Ao aplicar os critérios para a seleção e análise dos artigos, obtivemos uma amostra de quatro estudos, que foram considerados adequados para incluir na investigação. Assim, os principais resultados identificados foram as estruturas anatómicas da cavidade oral a incluir no autoexame: pescoço, lábios, gengivas, mucosa jugal, palato, língua e pavimento da boca.

Conclusão: Este trabalho permitiu atualizar o passo-a-passo do autoexame da cavidade oral, de acordo com a literatura científica mais recente. Para além disto, pode ser um contributo para um diagnóstico mais precoce do cancro oral, através da sua divulgação em estabelecimentos de saúde e de ensino, bem como permitir, ainda, uma maior sensibilização da população e um aumento da literacia em saúde.

Palavras-chave: “autoexame”, “doenças orais”, “cancro oral”, “prevenção e controlo”, “literacia em saúde”, “deteção precoce do cancro”, “neoplasmas orais”

ABSTRACT

Introduction: Oral cancer is the sixth most common malignancy worldwide. According to the latest World Health Organization (WHO) estimates, in 2020, 377.731 new cases of oral cavity and lip cancer were recorded. Early identification makes treatment easier and the consequences less severe. Thus, one of the simplest ways to identify the initial signs and symptoms is to perform self-examination of the lips and oral cavity, through observation in front of the mirror with good lighting.

Materials and Methods: The type of study carried out was a Scoping Review, according to the recommendations of the Joanna Briggs Institutes (JBI) and aims to update the oral cavity self-examination protocol, in line with current scientific evidence. The bibliographical research was conducted in the PubMed® databases using different Medical Subject Headings (MeSH) terms, sub-heading, and keywords, simultaneously with Boolean operator 'AND'.

Results: after applying the search descriptors, 1720 articles were identified and exported to Zotero. By applying the criteria for the selection and analysis of the articles, we obtained a sample of 4 articles, which were considered adequate to be included in investigation. Hence, the main results identified were the anatomical structures of oral cavity to be included in self-examination: neck, lips, gums, buccal mucosa, palate, tongue, and floor of the mouth.

Conclusion: this work allowed to update the step-by-step guide to mouth self-examination, according to the latest scientific literature. Furthermore, it can contribute to an earlier diagnosis of oral cancer, through its diffusion in health and teaching establishments, and allow for greater awareness of the population and an increase in health literacy.

Keywords: “self-examination”, “mouth diseases”, “oral cancer”, “prevention and control”, “health literacy”, “early detection of cancer”, “mouth neoplasms”

DEDICATÓRIA

À minha estrela mais brilhante.

“Lâmpada para os meus pés é a tua palavra e, luz para os meus caminhos.” Sl. 119:105

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, um agradecimento a Deus por me ter iluminado o caminho, mesmo em tempos mais sombrios – acreditem quando dizem que a fé move montanhas.

À minha orientadora, Professora Doutora Otilia Pereira Lopes, que sempre mostrou disponibilidade e dedicação para me acompanhar nesta jornada. Obrigada pelas palavras de motivação e por me mostrar um caminho tão bonito na área da Medicina Oral.

Aos meus pais por me terem proporcionado a realização de um sonho – ser médica dentista. Vocês não apenas me forneceram o suporte financeiro necessário para a faculdade, mas também investiram tempo, paciência e energia para me ajudar a crescer intelectual e pessoalmente. As conversas inspiradoras, os conselhos sábios e as lições de vida transmitidas ao longo dos anos foram tão valiosos quanto qualquer livro didático. Hoje, olhando para trás e vendo tudo o que alcancei, sei que muito disso se deve àquela conversa que tivemos no meu quarto quando admiti que queria desistir de Direito e vocês demonstraram suporte total para eu começar a trilhar o meu caminho na Medicina Dentária. Portanto, com o coração repleto de gratidão, quero expressar o meu profundo agradecimento por tudo o que fizeram por mim durante estes anos na faculdade. Esta jornada acadêmica é tão minha quanto vossa e celebrar este sucesso é também celebrar o amor e o compromisso que compartilhamos como família.

Aos meus irmãos, Tavinho, Dudu e Saíz por me ensinarem que a vida não tem de ser levada tão a sério em certos momentos. Cada vez que me senti sobrecarregada, vocês estavam lá para recordar-me do meu potencial e da minha força. Cada aula assistida, cada livro lido e cada exame realizado foi feito com a lembrança do apoio inabalável que vocês me proporcionaram. Aprendi convosco que a família é um pilar de força e que o amor fraternal é uma fonte infinita de inspiração.

Ao Du e à Carol, dois pilares fundamentais para o meu desenvolvimento pessoal e intelectual. As lições de vida que aprendi com vocês foram verdadeiramente inestimáveis. A maneira como se mantiveram ao meu lado, incentivando-me a superar desafios, mesmo quando a jornada se tornou árdua, tornou-se uma inspiração constante. As palavras de encorajamento e os conselhos sábios que compartilharam foram luzes que iluminaram os caminhos mais difíceis. Vocês acreditaram no meu potencial quando eu mesma duvidava, e isso me deu a confiança necessária para continuar em frente. Vocês não apenas me mostraram a importância da perseverança, mas também me ensinaram a enfrentar os desafios de cabeça erguida, com determinação e resiliência. Hoje, ao ver o quanto cresci, percebo que grande parte desse crescimento foi

resultado da vossa influência. Vocês foram meus guias, meus mentores e, acima de tudo, meus heróis. Obrigada de coração por todas as palavras de encorajamento, mas, acima de tudo, agradeço o punho firme – se hoje sou mais completa é graças a vocês.

Ao Emanuel, o meu primeiro amigo. Desde o momento em que nos conhecemos, tornaste-te muito mais do que um amigo e logo mostraste sinais de verdadeiro companheirismo e inspiração. Hoje, ao celebrar o fim desta jornada cheia de risadas e choros, quero que saibas o quanto significas para mim. A nossa amizade é uma recordação constante de que os laços que construímos nos momentos de crescimento são os mais duradouros.

À Thaís, a minha primeira amiga. Foram cinco anos de encontro e desencontro, mas felizmente conseguimos terminar o último semestre lado a lado, tal como iniciamos esta jornada. Vais ter sempre um lugar especial no meu coração, porque é como se costuma dizer “o primeiro a gente nunca esquece”; realmente a tua amizade nestes anos teve um impacto positivo na minha vida e sou mesmo grata por ter conhecido a pessoa mais carinhosa e plena. Obrigada!

À Laudímia. Mesmo não sendo de longa data esta amizade, desde o primeiro dia mostraste o teu lado meigo e amigoso. Obrigada por todos os bons momentos e, principalmente, pelos conselhos e palavras de encorajamento!

À Katia. És e sempre serás uma amiga do coração. Vejo em ti um modelo de mulher a seguir, forte, cheia de vida e sempre a lutar para ser melhor e ajudar os outros. Compartilhamos momentos de alegria, mas também de luta e provocações. O que melhor tiro disso tudo é que a fé é inabalável e que, verdadeiramente, conhecemos alguém e o reconhecemos como amigo nos momentos mais difíceis. Obrigada por tudo!

Ao Hugo, Rui e Miguel. Obrigada pelos bons momentos, pelo carinho e pelas palavras sábias. Levo-vos eternamente no meu coração e, com certeza, os nossos almoços vão deixar saudades.

À minha Paulinha querida, minha colega de casa, obrigada por sempre estar presente na minha vida. Sua bondade, respeito e consideração tornaram nossa convivência não apenas suave, mas também super agradável. Você tornou meu caminho mais feliz!

À Miriam, a minha binómia. Em modo surpresa de última hora, não tenho palavras para descrever o quão grata estou por me teres acompanhado nos últimos meses deste percurso. Obrigada pela paciência, carinho e dedicação. Contigo aprendi a ser mais ponderada e a manter a calma em momentos de mais stress. Tenho a certeza de que os nossos caminhos não se

cruzaram por mero acaso e espero de coração que continuemos a fazer parte da vida uma da outra.

À Bea. A vida coloca as pessoas certas, nos momentos mais inesperados. Obrigada pelas palavras de conforto e por me apoiares nestes últimos meses, só Deus sabe o quão turbulentos foram.

À Professora Alexandra Arcanjo. A jovialidade característica, o modo de ensinar descontraído e com sapiência marcaram não só o meu percurso acadêmico, mas de todos os estudantes. O papel enquanto professora foi importante, mas como amiga... é inestimável! Agradeço por nunca me deixares na mão e, mesmo longe, estares sempre disposta a ajudar. Se há professores que fazem a diferença, tu, com certeza, és um deles!

Ao Professor Abel Salgado. Hoje, enquanto recordo com carinho os momentos que compartilhamos, quero agradecer do fundo do meu coração por ser um mentor, um guia e uma fonte de inspiração para mim e para muitos outros. A sua partida deixou um vazio nos nossos corações, mas os seus ensinamentos e o seu legado continuam vivos nas nossas memórias. O professor será sempre recordado com respeito e gratidão por todos aqueles que tiveram oportunidade de o conhecer.

À Ju e Afonso do College Work. De meros desconhecidos a “parceiros”, hoje considero-vos amigos. Foram 6 anos de grande desafio, mas também foram a prova que pequenos gestos podem mudar a vida de alguém, sem estarmos a contar com isso. Obrigada por atenderem sempre às minhas dúvidas de última hora e por acreditarem no meu potencial.

À PUC-Minas por me ter recebido de braços abertos durante o período de intercâmbio. A todos os professores, deixo um enorme agradecimento por estarem sempre dispostos a ajudar e a ensinar, e, mais importante de tudo, por darem espaço para aprender sem medir esforços.

Ao Henrique, Renato e Milla. Vocês são pessoas maravilhosas e iluminadas. Eterna gratidão é o que melhor descreve meus sentimentos. Não há um dia que não sinta saudades das risadas, longas conversas e aventuras. Espero mesmo que um dia nos voltemos a reencontrar porque as saudades já apertam e o que mais desejo é voltar a sentir o abraço carinhoso de cada um de vocês.

À Ana Laura e família por me acolherem como um de vocês. A vossa hospitalidade e generosidade fizeram toda a diferença na minha estadia em Belo Horizonte. Desde o primeiro dia em que entrei na vossa casa, me senti como parte da família, e isso significou muito para

mim. Que a vida continue a abençoá-los com amor, alegria e prosperidade. Saibam que sempre terão um lugar especial em meu coração.

Ao Thiago, Higor, Brunão e Vinícius. Desde churrascos, a viagens, ou até mesmo convívios na praça do Coreu, obrigada por terem feito parte do meu dia-a-dia durante o tempo que estive em BH. Vocês tornaram meus dias mais felizes.

À Mari, minha dupla querida e pessoa mais engraçada e genuína que já conheci. Obrigada por me ter proporcionado momentos marcantes de risadas genuínas; você é uma pessoa incrível!

Ao Arthur, Gui e Heitor. Levo com carinho nossas conversas (nerds) e risadas pós-clínica. Obrigada por todos os momentos.

ÍNDICE

SUMÁRIO	v
ABSTRACT	vi
DEDICATÓRIA.....	vii
AGRADECIMENTOS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xiv
ÍNDICE DE TABELAS	xv
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xvi
I. Introdução	1
1. Dados epidemiológicos do cancro oral	1
2. Considerações sobre o cancro oral	1
3. Fatores de risco associados ao cancro oral.....	2
i. Tabaco	2
ii. Álcool	4
iii. Idade.....	4
iv. Sexo.....	4
v. Condição socioeconómica	4
vi. Raça/etnia.....	5
vii. Deficiência nutricional.....	5
viii. Noz de areca/betel quid.....	6
ix. Infecções	7
x. Exposição a radiação	9

xi.	Trauma local crónico	9
xii.	Fatores genéticos.....	10
xiii.	Imunossupressão	12
4.	Sinais e sintomas do cancro oral	13
5.	Diagnóstico.....	13
i.	Aspetos gerais sobre o diagnóstico.....	13
ii.	Estadiamento	14
iii.	Diagnóstico precoce e diagnóstico tardio	16
6.	Prevenção em saúde	17
7.	Objetivos gerais.....	18
II.	Materiais e Métodos	19
1.	Tipo de estudo e questão de investigação	19
2.	Estratégia de pesquisa	19
3.	Critérios de seleção dos artigos	20
4.	Extração de dados.....	20
III.	Resultados	21
IV.	Discussão.....	25
V.	Conclusões	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA-ScR.....	21
---------------------------------------	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação TNM do cancro oral, Adaptado do Manual AJCC, 2018	15
Tabela 2 - Estadio do cancro oral, Adaptado do Manual AJCC, 2018	16
Tabela 3 - Critérios de Inclusão e Critérios de Exclusão	20
Tabela 4 - Artigos Incluídos na <i>Scoping review</i>	22
Tabela 5 - Extração de Dados e Análise Descritiva	22

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ADN - Ácido Desoxirribonucleico
- AJCC - The American Committee on Cancer
- ATM - Proteína da Ataxia-telangiectasia Mutada
- CI - Confidence Interval
- cm - centímetros
- COX-2 - Cicloxigenase 2
- DM - Diabetes Mellitus
- DOI - Depth of Invasion
- EBV - Epstein-Barr Virus
- ENE - Extranodal Extension
- HHV-8 - Herpesvirus humano 8
- HPV - Human Papilloma Virus
- IL - Interleucina
- JBI - Joanna Briggs Institutes
- MeSH - Medical Subject Headings
- mm - milímetros
- MMP - Matrix Metalloproteinases
- nAChRs - Recetores Nicotínicos de Acetilcolina
- NF-B - Nuclear Factor B
- NNAL - 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol
- NNK - 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone
- NNN - N'-nitrosornicotine
- OMD - Ordem dos Médicos Dentistas

OPMD - Oral Potentially Malignant Disorders

OR - Odds Ratio

PAH - Hidrocarbonatos Aromáticos Policíclicos

PCC - População, Conceito, Contexto

PIPICO - Projeto de Intervenção Precoce no Cancro Oral

PNPSO - Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral

pRb - Proteína do Retinoblastoma

PRISMA-ScR - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews

RNA - Ácido Ribonucleico

RNS - Reactive Nitrogen Species

ROS - Reactive Oxygen Species

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

SISO - Sistema de Informação para a Saúde Oral

SNS - Serviço Nacional de Saúde

Td-CTLP - *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase

TNF- α - Tumor Necrosis Factor-alpha

TNM - Tumor-Nodes-Metastasis

UV - Ultravioleta

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

WHO - World Health Organization

WONCA - World Organization of Family Doctors

I. Introdução

1. Dados epidemiológicos do cancro oral

O cancro oral é a sexta neoplasia maligna mais comum do mundo e, maioritariamente, trata-se de um carcinoma espinocelular (90%), também designado de carcinoma de células escamosas ou carcinoma epidermoide (Farthing e Speight, 2018; Kar *et al.*, 2020); os restantes 10% correspondem a tumores malignos com origem no tecido conjuntivo, tecido epitelial, glândulas salivares *minor*, tecido linfoide, melanócitos, ou, ainda, a metástases de outros tumores primários (Montero e Patel, 2015). De acordo com as últimas estimativas da *World Health Organization* (WHO), foram registados 377.713 novos casos de cancro da cavidade oral e dos lábios (GLOBOCAN, 2020).

2. Considerações sobre o cancro oral

As localizações topográficas de um tumor primário de cancro oral distribuem-se pelas seguintes estruturas anatómicas: lábios, mucosa jugal, pavimento da boca, palato duro, dois terços anteriores da língua e gengivas superior e inferior. Não obstante pertencerem ao cancro da orofaringe, existem outros locais que podem ser examinados diretamente, como é o caso do palato mole, amígdalas palatinas e o terço posterior da língua (Farthing e Speight, 2018; Strey *et al.*, 2022).

As estruturas anatómicas mais frequentemente afetadas pelo carcinoma de células escamosas são a língua (40%) e o pavimento da boca (30%) (Baykul *et al.*, 2010); também estão incluídos os lábios (principalmente, o lábio inferior), a mucosa jugal, o palato, o trígono retromolar e as gengivas superior e inferior (Johnson *et al.*, 2020). Para além disto, o envolvimento dos gânglios linfáticos da região do pescoço é algo frequente e revela a presença de um tumor maligno em fase mais avançada (Silverman, 2001).

Nas suas fases mais iniciais, o carcinoma de células escamosas da cavidade oral é, tipicamente, assintomático e, muitas vezes, é precedido por lesões potencialmente malignas, tais como: leucoplasia, eritroplasia, fibrose submucosa oral, líquen plano oral, estomatite nicotínica, queratose da bolsa do tabaco (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015; Kebabcioğlu e Pekiner, 2018; Shrestha e Maharjan, 2020). Em março de 2020, realizou-se um *workshop* do *Collaborating Centre of Oral Cancer* da WHO, no qual atualizou-se a definição de lesões orais potencialmente malignas (OPMDs, do inglês *Oral Potentially*

Malignant Disorders) para “qualquer anomalia da mucosa oral que está associada com um risco estatisticamente elevado de desenvolvimento de cancro oral” (Warnakulasuriya *et al.*, 2021).

O cancro oral tem uma apresentação clínica bastante variável, mas, na maioria das vezes, pode apresentar-se como uma mancha vermelha, mancha branca, lesão ulcerativa endofítica, ou até mesmo como uma massa exofítica, com margens elevadas, endurecidas, ulceração central e tecido mais friável (Sciubba, 2001; Wong e Wiesenfeld, 2018).

3. Fatores de risco associados ao cancro oral

É incontestável o papel do tabaco (fumado e não fumado) e do álcool no desenvolvimento do cancro oral, sendo estes dois os maiores fatores de risco (Shrestha e Maharjan, 2020). No entanto, existem outros fatores implicados na carcinogénese, entre os quais, apontam-se: idade (superior a 40 anos), sexo (masculino, embora se tenha verificado um aumento de casos nas mulheres nos últimos anos), condição socioeconómica (baixa), raça/etnia, deficiência nutricional, mascar noz de areca/betel *quid*, infeções (bacterianas; virais, como o HPV, principalmente os subtipos 16 e 18; fúngicas), exposição a radiação (UV), trauma local crónico, fatores genéticos e imunossupressão (Monteiro *et al.*, 2016; Farthing e Speight, 2018; Hassona *et al.*, 2018; Wong *et al.*, 2021; Strey *et al.*, 2022).

Tudo o que causa mutações no ADN aumenta a probabilidade de desenvolver cancro, designando-se, portanto, um fator de risco para o cancro; mas não significa necessariamente que o seu desenvolvimento irá ocorrer (Kalavrezos e Scully, 2015).

i. Tabaco

O hábito tabágico conduz a inúmeros efeitos nefastos na cavidade oral, como é o caso da doença periodontal, recessão gengival, lesões na mucosa, cicatrização retardada, perda dentária precoce, entre outros, sendo o desenvolvimento do cancro oral a doença mais grave (Bhandari e Bhatta, 2021).

O consumo de tabaco constitui um problema de saúde pública mundial. De acordo com os dados do último Inquérito Nacional de Saúde, em 2019, foi registado que 16,8% da população residente em Portugal Continental com idade igual e superior a 15 anos era fumadora. Outros dados demonstraram que jovens entre os 13 e 18 anos já haviam experimentado vários tipos de tabaco, nomeadamente: cigarros (29,3%), cigarros eletrónicos (22,2%), cachimbo de água (15,0%) e tabaco aquecido (4,9%) (SNS, 2020).

O tabaco é processado a partir das folhas de plantas do género *Nicotiana* e a nicotina, um dos seus componentes, corresponde apenas a 5% do peso total das folhas secas (Petti, 2009).

A nicotina é um alcaloide parassimpático e atua como uma substância colinérgica nos recetores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), sendo caracterizada pela capacidade de atravessar facilmente as membranas plasmáticas. Esta substância é considerada uma das drogas estimulantes mais aditivas que existe, pois quando um cigarro é fumado, a nicotina rapidamente atinge o cérebro, produzindo efeitos psicoativos positivos como prazer, estimulação cognitiva e aumento do estado de vigília, modulação do humor e, conseqüentemente, redução do stress e da ansiedade. Estes efeitos estão relacionados com a libertação de vários neurotransmissores, nomeadamente, a dopamina, norepinefrina, acetilcolina, glutamato, endorfina, serotonina, entre outros (Kalavrezos e Scully, 2015; Prochaska e Benowitz, 2019; Hecht e Hatsukami, 2022; Castro, Lotfipour e Leslie, 2023, 2023; Mahmoudzadeh *et al.*, 2023).

O tabaco possui milhares de constituintes químicos que influenciam potencialmente o metabolismo celular. Todos os produtos de tabaco contêm nitrosaminas específicas do tabaco, que são formadas durante a cura e processamento do mesmo. Dentre os sete tipos de nitrosaminas identificados, as mais carcinogénicas são a NNN, NNK e NNAL. Para além destas, o tabaco contém outros compostos carcinogénicos que estão incluídos na família dos hidrocarbonatos aromáticos policíclicos (PAH) e das aminas aromáticas. Especificamente relacionado com o cancro oral, aponta-se a ação das NNN, das NNK e dos PAH (benzo(*a*)pireno e dibenzo(*a,l*)pireno) (Tomar *et al.*, 2019; Hecht e Hatsukami, 2022; Rushing *et al.*, 2022).

Apesar de existirem mecanismos de desintoxicação dos químicos presentes no tabaco, como é o caso da ação do citocromo P450 e do glutatíão-S-transferase, podem ocorrer mutações genéticas que levam ao desenvolvimento de cancro (Tomar *et al.*, 2019).

Por fim, é de salientar que o consumo de álcool associado ao hábito tabágico aumenta o risco de aparecimento de cancro oral, devido ao seu efeito sinérgico (Tramacere *et al.*, 2010; Mello *et al.*, 2019).

ii. Álcool

O etanol presente nas bebidas alcoólicas é classificado como um carcinogéneo e já foi estabelecida uma relação de causa-efeito entre o consumo deste tipo de bebidas com o cancro do trato aerodigestivo superior (Zygogianni *et al.*, 2011).

A associação entre o álcool e o cancro oral está relacionada com a produção de espécies reativas de oxigénio, resultando na produção de acetaldeído, que é um carcinogéneo e, como tal, pode causar dano no ADN e agir como um solvente das membranas celulares, aumentando a sua permeabilidade e, conseqüentemente, a penetração de produtos carcinogénicos, como é o caso do tabaco (Mello *et al.*, 2019; Di Credico *et al.*, 2020).

É de salientar que o risco de cancro associado ao consumo de álcool é tempo e dose dependentes, ou seja, quanto maior for a ingestão e mais prolongado for o hábito, maior será o risco de desenvolver cancro (Kalavrezos e Scully, 2015; Marziliano, Teckie e Diefenbach, 2020).

iii. Idade

O cancro oral surge com maior frequência após a 4^a década de vida, no entanto, tem se verificado um aumento nos jovens-adultos (Azul *et al.*, 2014).

Este aumento da incidência do cancro oral em pessoas mais jovens, principalmente na língua, tem sido associado à infeção por HPV no contexto de comportamentos sexuais de risco (Siriwardena *et al.*, 2016).

iv. Sexo

Apesar de, classicamente, o carcinoma de células escamosas da cavidade oral afetar mais indivíduos do sexo masculino, o *ratio* homens-mulheres apresenta uma tendência para baixar (Rutkowska *et al.*, 2020). De facto, segundo Du *et al.* (2019), nas mulheres com idades entre 15 e 49 anos, encontrou-se um aumento considerável do cancro oral e dos lábios.

v. Condição socioeconómica

Já nos finais do século XX se considerava a condição socioeconómica inversamente relacionada com a incidência do cancro oral, sendo, pois, atribuída a variáveis como a dieta, consumo de álcool e tabaco, atividades ocupacionais e acesso aos cuidados de saúde (Lockhart, Norris e Pulliam, 1998).

De acordo com Auluck *et al.* (2014), as taxas de mortalidade mais elevadas entre os indivíduos com uma baixa condição socioeconómica estão relacionadas com a prevalência aumentada de comportamentos de risco e com o acesso precário aos cuidados de saúde.

vi. Raça/etnia

A raça/etnia é uma construção social e um indicador de diversas fontes de desigualdade, que abrange o *status* socioeconómico e o acesso aos cuidados de saúde (Mazul *et al.*, 2021).

A maioria dos estudos que abordam a influência étnica e racial no *outcome* do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço foca-se nos indivíduos caucasianos, afroamericanos e hispânicos (Fakhry *et al.*, 2017; Ghani *et al.*, 2019; Mazul *et al.*, 2021; Semprini, 2022; Karanth *et al.*, 2023). Assim, ao analisar estes estudos foi possível perceber que os grupos minoritários raciais/étnicos, em associação com o baixo estatuto socioeconómico, os comportamentos de risco e o baixo acesso aos cuidados de saúde, possuem uma taxa de sobrevivência menor, dado o diagnóstico tardio da neoplasia maligna, comparativamente aos indivíduos caucasianos.

vii. Deficiência nutricional

Com a globalização, verificou-se um aumento do consumo de comidas processadas, pela sua rapidez de manipulação e ingestão, e uma diminuição no consumo de vegetais e outros produtos frescos, como a carne e o peixe, levando a uma dieta desequilibrada (Petti, 2009).

Por conseguinte, atualmente, põe-se em causa o possível papel da dieta como um fator de risco independente para o aparecimento de cancro, dado que já se verificou a existência de uma associação inversa entre o consumo de vegetais e frutas, e o cancro oral, por exemplo (Gupta *et al.*, 2017; Dalmartello *et al.*, 2020).

Num estudo realizado na Itália, conclui-se que uma dieta rica em alimentos com propriedades anti-inflamatórias, tais como frutas, vegetais, peixe e café, pode diminuir o risco de cancro oral e faríngeo (Shivappa *et al.*, 2017). O benefício destes alimentos relaciona-se com a presença de micronutrientes protetores: polifenol, licopeno, catequinas, flavinas, curcominóides, minerais, carotenos, vitaminas A, B, C e E, ácido fólico e ómega-3 (Rodríguez-Molinero *et al.*, 2021).

Por outro lado, uma dieta desequilibrada, rica em alimentos pro-inflamatórios (ácidos gordos saturados e trans), pode promover a carcinogénese, devido a uma inflamação crónica e a uma desregulação da resposta imunitária (Marx *et al.*, 2021; Peng *et al.*, 2021).

viii. Noz de areca/betel *quid*

O consumo de noz de areca é bastante comum no continente asiático (centro, sul e sudeste) e em algumas ilhas do Pacífico Sul, é o principal constituinte do betel *quid* e possui inúmeros componentes químicos com ação no sistema nervoso central (Wu *et al.*, 2015; Chuang *et al.*, 2022). Dentre os vários constituintes, apontam-se quatro alcaloides com importância biológica, dado que estão bem documentados os seus efeitos carcinogénicos e aditivos: arecolina, arecaidina, guvacina e guvacolina (Warnakulasuriya e Chen, 2022).

Este hábito está associado ao desenvolvimento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço e a várias lesões orais potencialmente malignas, sendo a fibrose submucosa oral a mais comum (Shen *et al.*, 2020; Chuang *et al.*, 2022).

A fibrose submucosa oral é caracterizada por uma rigidez progressiva irreversível da mucosa oral, causada por uma inflamação justa-epitelial, alteração fibroblástica na lâmina própria e atrofia epitelial (Singh *et al.*, 2021; Cirillo *et al.*, 2022). Estas alterações são devidas a uma deposição anormal de colagénio, pois os alcaloides, principalmente a arecolina, estimulam os fibroblastos a exprimirem fatores de crescimento e citocinas (Shen *et al.*, 2020).

Assim, ao tornar-se mais severa com o passar do tempo, a fibrose submucosa oral pode causar trismo, condicionando bastante a qualidade de vida do indivíduo (Senevirathna *et al.*, 2023). Outras manifestações orais acompanham esta patologia, tais como a despilação lingual, mucosa esbranquiçada e sensação de queimor ao ingerir alimentos condimentados (Siriwardena *et al.*, 2018).

De acordo com Petti, Masood e Scully (2013), quando se associa o hábito de mascar betel *quid* com o consumo de álcool e tabaco, os indivíduos possuem um risco bastante maior de desenvolver cancro oral do que aqueles que consomem individualmente cada um deles.

O consumo do *betel quid* é um problema de saúde pública e o mais alarmante é que não se limita apenas aos jovens-adultos e adultos mais velhos, visto que há evidências que

este hábito já é incutido nas próprias crianças (Petti, 2009; Gupta *et al.*, 2020; Senevirathna *et al.*, 2022).

ix. Infecções

A saúde oral depende do equilíbrio entre as várias populações microbianas da microbiota oral e quando há perda deste equilíbrio, estabelece-se uma situação de disbiose (Pignatelli *et al.*, 2022). As espécies microbianas relacionadas com a disbiose podem ter um papel na ocorrência e progressão do cancro oral (Li, Liu e Zhang, 2022).

a. Infecções bacterianas

A inflamação desempenha uma função importante na carcinogénese e determinadas bactérias orais conseguem ativar vias inflamatórias associadas a muitos estádios de transformação celular (Pignatelli *et al.*, 2022).

De facto, a *P. gingivalis*, *F.nucleatum* e *T. denticola* podem aumentar a proliferação celular epitelial, inibir a apoptose, causar alteração do microambiente inflamatório e produzir metabolitos carcinogénicos (Fitzsimonds *et al.*, 2020).

No estudo realizado por Chang *et al.*, em 2018, sugeriu-se uma associação entre a ocorrência e progressão do carcinoma espinocelular oral e a presença de bactérias periodontais patogénicas, como é o caso da *P. gingivalis* e *F. nucleatum*.

Quanto à *T. denticola*, a sua virulência está associada à presença de uma proteinase semelhante à quimiotripsina (*Td*-CTLP) e num estudo evidenciou-se um potencial envolvimento no cancro de língua, dado que detetaram a presença da *Td*-CTLP no carcinoma espinocelular da língua (Listyarifah *et al.*, 2018).

b. Infecções virais

Os vírus oncogénicos podem ser tanto de ADN quanto de RNA. Estes vírus produzem diferentes tipos de onco-proteínas e estão associados a uma proliferação celular descontrolada quando interagem, por exemplo, com os proto-oncogenes, dando origem aos oncogenes, e com os genes supressores de tumores, através da sua inativação (Ahuja *et al.*, 2014; Akram *et al.*, 2017). Praticamente todos os oncovírus codificam oncoproteínas que desregulam a ação das proteínas p53 (controla a progressão do ciclo celular e apoptose) e pRb (inibe a progressão do ciclo celular), que são os maiores genes supressores tumorais (Levine, 2009; Ryu, 2017; Krump e You, 2018).

As espécies virais mais estudadas são o vírus do papiloma humano (HPV), vírus Epstein-Barr (EBV), o herpes-vírus humano 8 (HHV-8) e o vírus da imunodeficiência humana (VIH), pois foram identificados como fatores de risco significativo (Sand e Jalouli, 2014; Ferguson *et al.*, 2017; Stasiewicz e Karpiński, 2022).

A infeção persistente por HPV é um fator de risco significante para o desenvolvimento do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, especialmente na orofaringe (Payaradka *et al.*, 2022). Apesar de serem mais comumente associados àquela estrutura anatómica, existem subsítios da cavidade oral que também podem ser afetados, mas é de salientar que estes possuem diferentes oportunidades de exposição ao HPV (Sand e Jalouli, 2014; Giraldi *et al.*, 2021).

Os subtipos 16 e 18 de HPV são os que estão mais ligados ao fenómeno da carcinogénese, mas, felizmente, a prevenção é feita através da vacinação (Brianti, De Flammis e Mercuri, 2017).

Os restantes vírus mencionados anteriormente estão mais associados a sarcomas e linfomas da cavidade oral (Ahuja *et al.*, 2014; Guidry, Birdwell e Scott, 2018; Saber Amoli *et al.*, 2022; Ward *et al.*, 2022; White, Wu e Damania, 2022).

c. Infeções fúngicas

As espécies de *Candida* fazem parte da flora comensal normal das superfícies mucosas, como é o caso da cavidade oral, mas quando há um comprometimento da imunidade do hospedeiro, podem causar infeções oportunistas, designadas de candidíase (Gallè *et al.*, 2013; McManus e Coleman, 2014).

A comunidade fúngica, principalmente a *Candida* spp., parece estar associada às OPMDs, tais como leucoplasia oral e líquen plano, e ao cancro oral (Tamgadge *et al.*, 2017; Li, Liu e Zhang, 2022; Stasiewicz e Karpiński, 2022).

A candidíase hiperplásica crónica é considerada uma OPMD e em 15% dos casos apresenta displasia epitelial e, como tal, uma maior probabilidade de malignização (Lorenzo-Pouso *et al.*, 2022).

Esta situação é explicada pelo facto de a *C. albicans* produzir compostos carcinogénicos (como, por exemplo, nitrosaminas e acetaldeído) e, potencialmente, induzir a carcinogénese no epitélio oral (Gainza-Cirauqui *et al.*, 2013; Arya *et al.*, 2021; Ayuningtyas *et al.*, 2022; Saraneva *et al.*, 2023).

x. Exposição a radiação

A exposição a radiação UV (luz solar) está intimamente relacionada com o desenvolvimento do carcinoma espinocelular do lábio inferior. Outros fatores de risco para a patologia nesta estrutura anatómica são indivíduos mais velhos, do sexo masculino, com pele clara e atividades ocupacionais, como, por exemplo, agricultura e pesca (Han *et al.*, 2016; Miranda-Filho e Bray, 2020).

A queilite actínica é a lesão potencialmente maligna precursora do cancro do lábio inferior. Esta possui um desenvolvimento lento, apresentando atrofia, ressecamento do vermelhão do lábio inferior e margem indefinida entre este e a pele. Progressivamente, aparecem áreas descamativas e ásperas; eventualmente, há formação de lesões leucoplásicas e, por fim, pode ser desenvolvida uma ulceração crónica central, sugestiva de progressão para malignidade (Vieira *et al.*, 2012; Rezende *et al.*, 2022; Vasilovici *et al.*, 2022).

O carcinoma epidermoide do lábio, tendencialmente, é de progressão lenta e assintomático, o que o torna menos agressivo e com um prognóstico mais favorável, quando detetado precocemente (Vieira *et al.*, 2012; Tseng *et al.*, 2017; Toprani e Kelkar Mane, 2021).

xi. Trauma local crónico

A mucosa oral está, frequentemente, exposta à irritação mecânica, dado o seu íntimo contato com os tecidos duros. O trauma crónico da mucosa oral resulta da ação mecânica irritativa repetida de algum agente intraoral. Assim, o trauma local crónico pode ser causado por dentes ausentes, fraturados, com superfícies afiadas/irregulares, ou mal posicionados, por próteses desajustadas e com rebordos cortantes, ou, ainda, por hábitos parafuncionais (Piemonte, Lazos e Brunotto, 2010; Gilligan *et al.*, 2017; Piemonte e Lazos, 2018).

Os locais mais afetados pelo trauma crónico provocado pelos dentes são os bordos laterais da língua e a mucosa jugal; e pelas próteses são o rebordo alveolar, o pavimento da boca e a mucosa jugal (Perry *et al.*, 2015).

O trauma crónico da mucosa causa uma inflamação crónica, que, por sua vez, leva à produção de mediadores químicos que atuam como fatores promotores da carcinogénese (TNF- α , IL, COX-2, MMP, ROS e RNS, NF-B, etc.). Consequentemente, estes fatores

vão estimular o crescimento tumoral e modular o microambiente do tumor (Singhvi, Malik e Chaturvedi, 2017; Gupta *et al.*, 2021).

No estudo de caso-controlo realizado na Argentina, foi demonstrado que a irritação local crónica está significativamente associada com o carcinoma espinocelular da cavidade oral (*OR* 7.02, *CI* 95% 3.57-13.78, $p < 0.001$) (Piemonte *et al.*, 2022).

xii. Fatores genéticos

As síndromes de predisposição familiar para o cancro são distúrbios genéticos nos quais existe uma mutação genética em um ou mais genes, predispondo o paciente a um maior risco de desenvolver cancro (Brown *et al.*, 2020). As mutações genéticas encontram-se, normalmente, nos genes supressores de tumor, oncogenes e genes envolvidos na angiogénese (Sarode *et al.*, 2016).

a. Anemia de Fanconi

A anemia de Fanconi é um distúrbio genético autossómico recessivo que leva à falência da medula óssea (pancitopenia progressiva) e caracteriza-se, ainda, pela presença de anemia aplásica, anomalias congénitas e um risco aumentado para o desenvolvimento de cancro (Furquim *et al.*, 2018; Peake e Noguchi, 2022).

Dado que existe uma falha em pelo menos um gene envolvido no mecanismo de reparação do ADN, estes pacientes possuem um risco aumentado para desenvolver leucemia mieloide aguda e tumores sólidos, sendo o carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço o mais comumente encontrado (Furquim *et al.*, 2014; Amenábar *et al.*, 2019).

A opção de tratamento preferencial é o transplante de medula óssea, no entanto, está associado a um risco elevado de desenvolvimento tardio de cancro de cabeça e pescoço, especialmente, na língua (Alter, 2014; Deng *et al.*, 2021). O tratamento deste carcinoma espinocelular tem de ser multidisciplinar e difere da restante população, uma vez que os pacientes com anemia de Fanconi são extremamente sensíveis aos efeitos da quimioterapia e radioterapia (Archibald *et al.*, 2023).

b. Ataxia telangiectasia

A ataxia telangiectasia, também conhecida como síndrome de Louis-Bar, é um distúrbio genético autossómico recessivo multissistémico raro, que é caracterizada pela presença de ataxia cerebelar, telangiectasia oculo-cutânea, imunodeficiência primária, insuficiência

respiratória progressiva e pelo risco acrescido de desenvolver neoplasia malignas (van Os *et al.*, 2017; Levy e Lang, 2018).

Esta doença é causada por mutações no gene que codifica a proteína da ataxia-telangiectasia mutada (ATM), cuja função é detetar danos no ADN e regular o ciclo celular (Amirifar *et al.*, 2019). Portanto, os pacientes com esta condição têm um risco aumentado de desenvolver leucemia crónica de células T e tumores malignos sólidos, como, por exemplo, cancro oral (Prime *et al.*, 2001).

c. Disqueratose congénita

A disqueratose congénita (síndrome de Zinsser-Cole-Engman) é uma condição genética hereditária que afeta mais indivíduos do sexo masculino, visto que, classicamente, é de carácter recessivo ligado ao cromossoma X (Gitto *et al.*, 2020). No entanto, esta condição congénita também pode ser herdada de forma autossómica recessiva ou autossómica dominante, o que significa que também pode afetar indivíduos do sexo feminino (Savage, 2022).

A síndrome de Zinsser-Cole-Engman está relacionada com um encurtamento prematuro dos telómeros e, por causa da alta taxa de renovação tecidual, os sintomas aparecem na pele, no sangue e nas unhas (Dorgaleleh *et al.*, 2022). Deste modo, é caracterizada pela clássica tríade: hiperpigmentação reticular da pele, atrofia ungueal e leucoplasia oral (Bongiorno *et al.*, 2017; Gitto *et al.*, 2020).

Uma manifestação comum desta síndrome é a falência da medula óssea, que está relacionada com uma mortalidade precoce; mas existe também um risco acrescido de desenvolver carcinoma espinocelular da cavidade oral em pacientes mais jovens, comparativamente com a população em geral (Callea *et al.*, 2022; Roka, Solomou e Kattamis, 2023). É de frisar que este risco de malignização na cavidade oral está relacionado com a presença de leucoplasia, portanto, é necessário realizar um controlo rigoroso (Fernández García e Teruya-Feldstein, 2014).

Quando é diagnosticado um carcinoma espinocelular oral nestes pacientes, é necessária uma equipa multidisciplinar (hematologista, cirurgião de cabeça e pescoço, oncologista e radioterapeuta) para o seu tratamento (Manfuso, Risitano e Copelli, 2021). Claro está que o tratamento vai depender do estadiamento, podendo ser necessária cirurgia, radioterapia e quimioterapia (Bongiorno *et al.*, 2017).

d. Síndrome de Li-Fraumeni

A síndrome de Li-Fraumeni é uma síndrome hereditária de predisposição ao cancro, de herança autossómica dominante, causada por mutações germinativas no gene TP53; caracteriza-se pelo início precoce de múltiplos tumores (leucemia, tumor mamário, carcinoma adrenocortical, sarcomas de tecidos moles, tumor cerebral, osteossarcoma) (Correa, 2016; Haque, Kowtal e Sarin, 2018).

No que diz respeito ao carcinoma epidermoide oral, ainda não existem relatos de caso que demonstrem uma associação direta com a síndrome de Li-Fraumeni. No entanto, podem encontrar-se outras neoplasias malignas da cabeça e pescoço, nomeadamente, rabdomiossarcoma e osteossarcoma mandibular em crianças que padecem desta síndrome (Rodriguez *et al.*, 2021; Nosé e Lazar, 2022; Dos Santos e Santos-Silva, 2023).

e. Xeroderma pigmentoso

O xeroderma pigmentoso é um distúrbio genético raro, de herança autossómica recessiva, e é caracterizado pela mutação nos genes envolvidos na reparação do ADN, o que leva a uma sensibilidade extrema à radiação ultravioleta (fotossensibilidade e consequente pigmentação exacerbada da pele), bem como a uma maior suscetibilidade ao cancro de pele (não melanoma e melanoma) (Leung *et al.*, 2022; Şahin *et al.*, 2022).

A maioria dos pacientes acaba por desenvolver múltiplos cancros de pele, mas a carcinogénese pode ocorrer igualmente no lábio e na ponta da língua sob a forma de carcinoma espinocelular (Sarode *et al.*, 2016).

Dado que existe grande comorbidade associada a esta doença, é necessário tomar medidas preventivas (diminuir a exposição solar e utilizar meios de proteção para a radiação ultravioleta) e também realizar um *follow-up* constante e multiprofissional (Black, 2016; Cordeiro, Real e Simoni, 2023).

xiii. Imunossupressão

As imunodeficiências secundárias são muito mais comuns do que as primárias. As imunodeficiências primárias são causadas por disfunções genéticas do sistema imunitário, portanto, estão presentes desde o nascimento (Raje e Dinakar, 2015). Por sua vez, as imunodeficiências secundárias são consequência de vários fatores que afetam o sistema imunitário, tais como, medicamentos, agentes infecciosos, doenças metabólicas e condições ambientais (Peacock, Arce e Cutler, 2017).

A infeção por VIH é uma causa bastante conhecida da imunodeficiência secundária, designada por SIDA. Os pacientes com VIH são tratados com terapia antirretroviral, o que permite um retardamento na progressão para SIDA, mas, ainda assim, a presença de inflamação crónica, leva ao desenvolvimento precoce de tumores malignos (Chinen e Shearer, 2010; Peacock, Arce e Cutler, 2017; Tuano, Seth e Chinen, 2021).

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica que produz efeitos deletérios no sistema imunitário (Chinen e Shearer, 2010). Os indivíduos com DM tipo 2 possuem um maior risco de desenvolver cancro, dado, por exemplo, a existência de uma inflamação crónica, bem como o stress oxidativo e dano no ADN causados pela hiperglicemia (Tan *et al.*, 2023). No que diz respeito ao cancro oral, o estudo realizado por Remschmidt *et al.* (2022) demonstrou uma prevalência aumentada em pacientes diabéticos. Semelhantemente, foi demonstrado numa revisão sistemática e meta-análise que pacientes diabéticos têm uma prevalência aumentada de OPMDs e cancro oral, em comparação com a população em geral (Ramos-Garcia *et al.*, 2021).

Tal como a DM, a obesidade é uma doença metabólica que leva a um estado inflamatório crónico e a uma desregulação da resposta imunitária, o que pode promover a carcinogénese (Avgerinos *et al.*, 2019). De facto, a obesidade pode estabelecer um microambiente imunossupressor e promover o desenvolvimento do carcinoma espinocelular da cavidade oral (Peng *et al.*, 2021).

4. Sinais e sintomas do cancro oral

De acordo com Ogden, Lewthwalte e Shepherd (2017) e Rutkowska *et al.* (2020), estão incluídos nos sinais e sintomas suspeitos de malignidade na região da cavidade oral, com persistência superior a 3 semanas, os seguintes: úlcera/ferida que não cicatriza, dor, alterações motoras e sensitivas, mobilidade dentária, paralisia facial, edema, disfagia, alterações de cor, hemorragia, trismo, parestesia, linfadenopatia e endurecimento.

5. Diagnóstico

i. Aspetos gerais sobre o diagnóstico

A cavidade oral é um local de fácil acesso para a inspeção clínica, o que permite aos médicos dentistas visualizar de forma direta alterações que possam ser suspeitas de malignidade (Saleh *et al.*, 2014; Sarode *et al.*, 2016; Ojha, Bajracharya e Baral, 2021).

O diagnóstico do cancro oral depende da obtenção de uma amostra da lesão, através da biópsia (Wong e Wiesenfeld, 2018).

Deste modo, devemos começar por realizar um levantamento da história médica, dentária e social, pois podem indicar uma exposição aumentada a fatores de risco (Ogden, Lewthwaite e Shepherd, 2013).

De seguida, é efetuado o exame clínico, que consiste na inspeção visual e palpação da cavidade oral, bem como na avaliação do pescoço para procurar nódulos linfáticos aumentados, indicativos de metástase regional (Warnakulasuriya e Kerr, 2021).

Se houver suspeita de uma lesão, deve ser realizada, então, uma biópsia, que, dependendo do tamanho da lesão, pode ser excisional ou incisional (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015). A seleção do local para realizar a biópsia é extremamente importante, pois o tecido tem de ser representativo da área afetada, bem como possuir margens de tecido saudável adjacente (Abhyankar *et al.*, 2020).

ii. Estadiamento

Os tumores malignos são classificados de acordo com sistema TNM (*Tumor-Nodes-Metastasis*), que foi desenvolvido por Pierre Denoix, em 1943 (Santos e Teixeira, 2011). O objetivo do estadiamento é proporcionar um sistema de classificação e prever o *outcome* da neoplasia maligna em questão, ou seja, o sistema TNM é uma ferramenta de prognóstico bastante útil (Kademani *et al.*, 2005; Kuriakose, 2017).

O primeiro passo para o estadiamento corresponde à identificação histopatológica da lesão, pois o sistema TNM varia consoante o tipo de neoplasia (espinocelular, melanoma ou sarcoma) (Mupparapu e Shanti, 2018).

Para o estadiamento, importa conhecer os conceitos de ENE (do inglês, *Extranodal Extension*) e de DOI (do inglês *Depth of Invasion*). O Manual AJCC define a ENE como a extensão do carcinoma metastático para além da cápsula do gânglio linfático, atingindo o tecido conjuntivo circundante. Por sua vez, o DOI corresponde ao nível de invasão, independentemente de existir uma parte exofítica (Amin *et al.*, 2017; Zanoni, Patel e Shah, 2019).

Assim, na classificação TNM: o T refere-se ao tamanho e nível de invasão do tumor primário; o N classifica a presença/ausência dos nódulos linfáticos regionais de acordo com o número, localização, tamanho e, ainda, extensão extracapsular; por fim, o M refere-

se à presença ou ausência de metástases à distância (Cserni *et al.*, 2018; Mupparapu e Shanti, 2018). Cada um deles está classificado para o cancro oral na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Classificação TNM do cancro oral, Adaptado do Manual AJCC, 2018

Classificação do tumor primário (T)		
TX	O tumor primário não pode ser avaliado	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	
T1	Tumor ≤ 2 cm e DOI ≤ 5 mm	
T2	Tumor ≤ 2 cm, DOI > 5 mm e ≤ 10 mm OU tumor > 2 cm e ≤ 4 cm e DOI ≤ 10 mm	
T3	Tumor > 4 cm OU qualquer tumor com DOI > 10 cm	
T4	T4a	O tumor invade apenas as estruturas adjacentes (exemplo: cortical óssea maxilar ou mandibular, OU envolve o seio maxilar, OU pele da face)
	T4b	O tumor invade o espaço mastigatório, as placas pterigoides, OU a base do crânio, e/ou a artéria carótida interna
Classificação do envolvimento dos gânglios linfáticos regionais (N)		
NX	Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados	
N0	Ausência de metástases nos gânglios linfáticos regionais	
N1	Metástase em apenas um gânglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm e ENE (-)	
N2	N2a	Metástase em apenas um gânglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm e ENE (+), OU metástase em apenas um gânglio linfático ipsilateral, > 3 cm ≤ 6 cm e ENE (-)
	N2b	Metástase em múltiplos gânglios linfáticos ≤ 6 cm e ENE (-)
	N2c	Metástase nos gânglios linfáticos bilateral ou contralaterais ≤ 6 cm e ENE (-)
N3	N3a	Metástase num gânglio linfático > 6 cm e ENE (-)
	N3b	Metástase num único gânglio linfático maior do que 3 cm na sua maior dimensão e ENE (+), OU metástase em múltiplos gânglios linfáticos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais e ENE (+), OU um único gânglio linfático contralateral de qualquer tamanho e ENE (+)
Classificação da presença de metástases à distância (M)		

M0	Sem metástases à distância
M1	Com metástases à distância

Depois de classificar cada uma das categorias, é possível obter o estadió do cancro oral, tal como está exemplificado na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Estadió do cancro oral, Adaptado do Manual AJCC, 2018

T	N	M	Estadió
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1,2,3	N1	M0	
T4a	N0,1	M0	IVa
T1,2,3,4a	N2	M0	
Qualquer T	N3	M0	IVb
T4b	Qualquer N	M0	
Qualquer T	Qualquer N	M1	IVc

Destarte, é possível perceber que, quanto maior for o estadió da doença, pior será o prognóstico, logo existe uma influência negativa na sobrevida (Langton *et al.*, 2020).

iii. Diagnóstico precoce e diagnóstico tardio

O diagnóstico precoce do cancro oral é, indubitavelmente, importante, não só porque aumenta significativamente a taxa de sobrevivência após 5 anos do diagnóstico (lesões em estadios I e II), como também torna o tratamento mais simples e as sequelas inerentes ao mesmo são menos graves (Stefanuto, Doucet e Robertson, 2014).

Infelizmente, na maioria dos casos, o diagnóstico desta neoplasia maligna continua a ser tardio, apesar de a cavidade oral ser considerada um local de fácil acesso pelo profissional de saúde e pelo próprio indivíduo (Algudaibi *et al.*, 2021). Este atraso no diagnóstico pode estar associado ao paciente ou ao profissional de saúde (Yu, Wood e Tenenbaum, 2008). O atraso relacionado ao paciente é definido como o tempo decorrido desde o momento que reparou no primeiro sinal/sintoma até procurar ajuda junto do profissional

de saúde (por norma, demora cerca de 3-5 meses) (Stefanuto, Doucet e Robertson, 2014). Por sua vez, o atraso relacionado ao profissional de saúde diz respeito ao período decorrido desde a realização do primeiro exame clínico até à obtenção do diagnóstico final e posterior tratamento (demora, aproximadamente, entre 14 e 21 semanas) (Güneri e Epstein, 2014).

Num estudo realizado na cidade do Porto por Monteiro *et al.* (2016), verificou-se, em geral, um baixo conhecimento acerca do cancro oral, sendo este uma das neoplasias malignas menos referidas entre os residentes (23,7%).

Por este motivo, o papel do médico dentista (bem como de outros profissionais de saúde) é crucial para o diagnóstico precoce através da educação em saúde da população em geral, promovendo, por exemplo, hábitos de vida saudáveis. Para os autores Kadashetii *et al.* (2020), é entre o 16 e 18 anos de idade que se iniciam os principais hábitos, sendo, por isso, um período crítico para se atuar, de modo a desenvolver comportamentos salutaros e prevenir aqueles que são nocivos.

6. Prevenção em saúde

Classicamente, a prevenção é dividida em três grupos (primária, secundária e terciária). O *World Organization of Family Doctors (Wonca) International Dictionary for General/Family Practice* define prevenção primária, secundária e terciária, respetivamente, como:

“Ação tomada para evitar ou eliminar a causa de um problema de saúde num indivíduo ou população antes do seu surgimento (...); Ação realizada para detetar um problema de saúde numa fase inicial num indivíduo ou população, facilitando, assim, a cura, ou reduzindo ou prevenindo a sua disseminação, ou os efeitos a longo prazo (...); Ação realizada para reduzir os efeitos crónicos de um problema de saúde, minimizando o prejuízo funcional resultante do problema de saúde agudo ou crónico (...).”

Seguindo esta lógica mais geral, os autores Speight, Warnakulasuiya e Ogden (2010) e Torres-Pereira *et al.* (2012), definem três níveis de prevenção do cancro oral: primária, secundária e terciária. A prevenção primária está relacionada com a alteração de hábitos nocivos que levam ao aparecimento de cancro oral. A prevenção secundária diz respeito à deteção precoce de lesões malignas e/ou lesões potencialmente malignas. Por fim, a deteção terciária tem como objetivo prevenir recidivas ou até mesmo o aparecimento de outros cancros primários em pacientes com histórico de cancro oral.

Deste modo, uma das formas mais simples para identificar os sinais e sintomas é recorrer ao autoexame da cavidade oral e dos lábios (Ghani *et al.*, 2019), que consiste numa estratégia complementar que pode auxiliar na deteção precoce do cancro oral, no entanto, não é um método infalível. O autoexame não é considerado uma estratégia de prevenção primária, mas sim um tipo de prevenção secundária.

7. Objetivos gerais

O objetivo da presente *scoping review* é atualizar o protocolo do autoexame de acordo com a evidência científica atual, sendo o público-alvo a população em geral, dado que o acesso a esta informação é escasso, bem como a relevância para a manutenção da saúde oral.

Para além disto, pretende-se sensibilizar a população através de ferramentas digitais de carácter lúdico que exemplifiquem a importância, a aplicação e o impacto deste exame, melhorando, consequentemente, os níveis de literacia em Medicina Oral.

II. Materiais e Métodos

1. Tipo de estudo e questão de investigação

A presente *scoping review* foi elaborada segundo as recomendações da *Joanna Briggs Institutes* (JBI), bem como a *checklist* do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR).

Para a seleção dos artigos foram definidos critérios de elegibilidade de acordo com a mnemónica PCC (População, Conceito e Contexto).

A População definida para este trabalho é a população em geral; o Conceito diz respeito à elaboração de um protocolo de autoexame da cavidade oral, de acordo com a evidência científica atual; por fim, o Contexto é aumentar os níveis de literacia em saúde e conseguir, a longo prazo, o diagnóstico precoce do cancro oral.

Assim sendo, estabeleceu-se a seguinte questão de pesquisa: “Quais evidências científicas estão disponíveis para a elaboração de um protocolo de autoexame da cavidade oral dirigida à população em geral, de modo a aumentar os níveis de literacia em saúde e conseguir, a longo prazo, o diagnóstico precoce do cancro oral?”.

2. Estratégia de pesquisa

A pesquisa bibliográfica foi realizada no dia 2 de maio de 2023, com recurso à plataforma digital PubMed® e utilizaram-se diferentes termos *Medical Subject Headings* (MeSH), *sub-heading* e palavras-chave, simultaneamente, com o operador booleano ‘AND’.

Os descritores de pesquisas que se utilizaram foram: “*early detection of cancer*”, “*mouth diseases*”, “*self-examination*”, “*mouth neoplasms*”, “*prevention and control*”, “*health literacy*” e “*oral cancer*”; obtendo-se, portanto, a seguinte estratégia de pesquisa:

1. ("Early detection of cancer" [MeSH]) AND ("Mouth diseases" [MeSH])
2. ("Self-examination" [MeSH]) AND ("Mouth neoplasm" [MeSH])
3. (("Mouth Diseases"[Mesh]) AND "prevention and control" [Subheading]) AND "Mouth Neoplasms" [Mesh]
4. ("Early Detection of Cancer" [Mesh]) AND ("Mouth diseases" [MeSH]) AND prevention
5. (("Health Literacy"[Mesh]) AND "Mouth Neoplasms"[Mesh]) AND "prevention and control" [Subheading]

6. ("Early Detection of Cancer" [Mesh]) AND oral self-examination
7. oral cancer AND self-examination
8. ("Mouth Diseases" [Mesh]) AND self-examination
9. ("Self-Examination" [Mesh]) AND ("Mouth Diseases" [Mesh])
10. ("Self-Examination" [Mesh]) AND ("Mouth Diseases" [Mesh]) AND oral cancer

3. Critérios de seleção dos artigos

Para a seleção e análise dos artigos definiram-se critérios de inclusão e critérios de exclusão, tal como estão apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Critérios de Inclusão e Critérios de Exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Texto integral	Artigos sobre outras áreas de atuação
Linha temporal entre 2013 e 2023	Artigos que não respondam à questão de pesquisa
Texto em inglês	Artigos não encontrados na íntegra
Artigos que incluam protocolos de autoexame da cavidade oral	

4. Extração de dados

Os resultados da pesquisa na base de dados supracitada foram exportados para o gestor de referências Zotero, através do qual foram eliminados os artigos duplicados. De seguida, foi feita a triagem dos artigos com a seguinte ordem: título, resumo e texto integral. Esta avaliação realizou-se por dois investigadores independentes, com o objetivo de verificar o cumprimento dos requisitos estabelecidos pelos critérios de inclusão e exclusão.

III. Resultados

Após a aplicação dos descritores de pesquisa com as diversas conjugações na plataforma digital PubMed®, foi possível identificar uma amostra de 1720 artigos, que dos quais, depois de exportados para o Zotero, foram removidos 318 duplicados, resultando em 1402 artigos para leitura do título.

Ao aplicar os critérios para seleção e análise dos artigos, excluíram-se 1269 a seguir à leitura do título, ficando-se com uma amostra igual a 133 para leitura do resumo; desta amostra foram excluídos 118 artigos, pois não faziam referência ao autoexame da cavidade oral.

Com a leitura integral dos 15 artigos, foram incluídos na revisão apenas 4, tal como demonstrado no fluxograma da **Figura 1**.

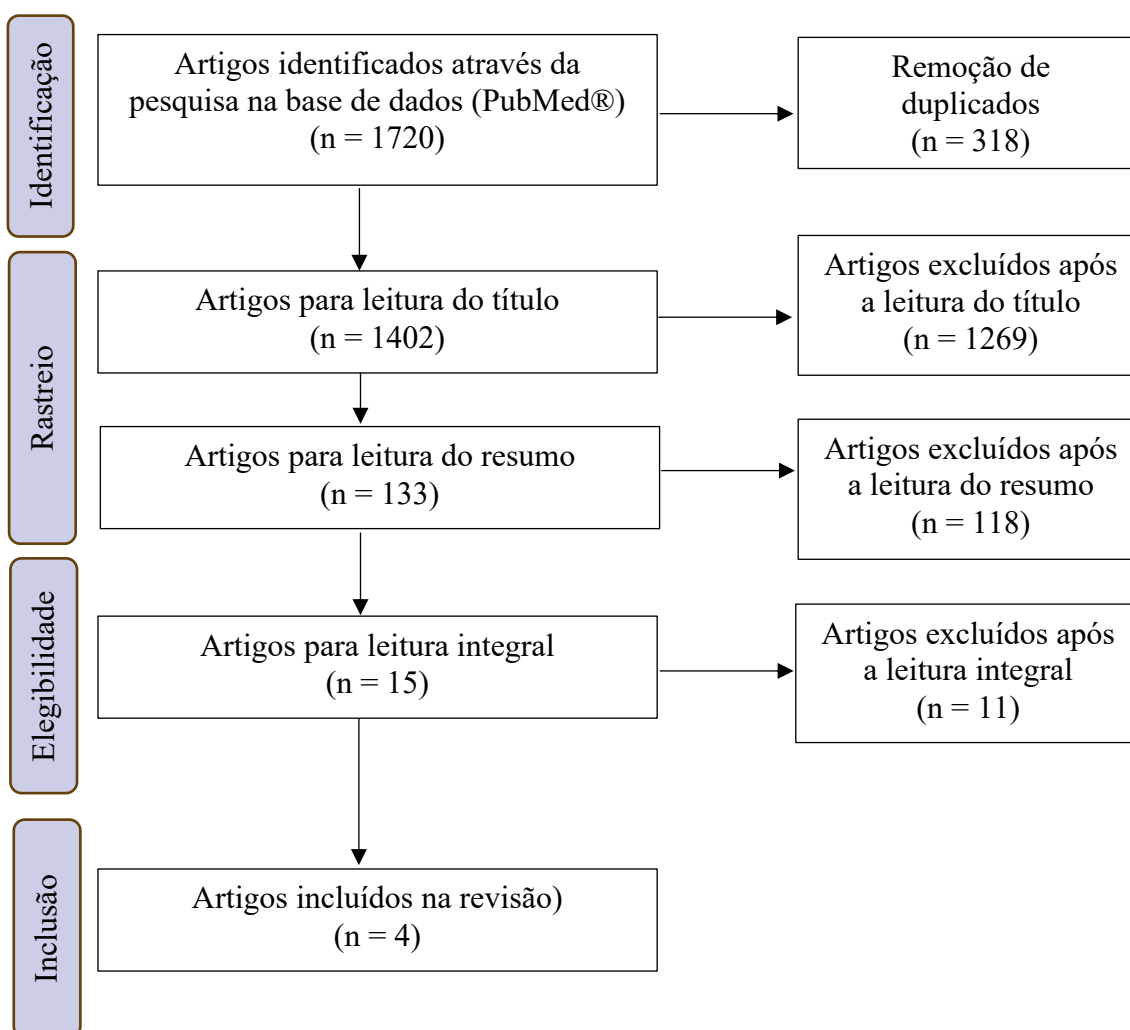


Figura 1 - Fluxograma PRISMA-ScR

Depois da leitura integral dos 4 artigos, os dados foram mapeados e inseridos numa tabela (Tabela 4).

Tabela 4 - Artigos Incluídos na *Scoping review*

Código	Artigo	Tipo de Estudo
A1	Jornet, P.L. <i>et al.</i> (2015). Mouth self-examination in a population at risk of oral cancer. <i>Australian Dental Journal</i> , 60, pp. 59-64.	Estudo Quase-experimental
A2	Singh, K. <i>et al.</i> (2017). Effect of health education on awareness about oral cancer and oral self-examination. <i>Journal of Education and Health Promotion</i> , 6, p. 27.	Estudo Quase-experimental
A3	Mishra, G.S. e Bhatt S.H. (2017). Novel Program of Using Village Health Workers and Awareness of Head and Neck Cancers: Audit of a Community Screening Program. <i>Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery</i> , 69(4), pp. 488-493.	Artigo Original
A4	Gulve, N.D. <i>et al.</i> (2022). Evaluation of YouTube Videos as a Source of Information About Oral Self-examination to Detect Oral Cancer and Precancerous Lesions. <i>Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry</i> , 12, pp. 226-234.	Estudo Transversal Analítico

Para cada artigo selecionado, foram utilizadas 4 variáveis de comparação, tal como está representado na Tabela 5.

Tabela 5 - Extração de Dados e Análise Descritiva

Código	Origem	População-alvo	Tipo de protocolo	Parâmetros de avaliação do protocolo de autoexame
A1	Espanha	População de risco	Texto	Exame extraoral (face e lábios); Lábios; Mucosa jugal; Pavimento da boca; Língua (dorso, bordos laterais e ventre); Palato; Pescoço

A2	Índia	Adultos do sexo masculino	Texto e Imagem	Lábios; Gengiva; Mucosa jugal (observação e palpação); Palato; Pavimento da boca; Língua (dorso, bordos laterais e ventre) + Palpação com o dedo indicador de todas as estruturas mencionadas
A3	Índia	População rural	Imagem	Mucosa jugal; Lábios; Gengiva; Língua (dorso, bordos laterais e ventre); Palato
A4	Índia	-	Tópicos	Exame extraoral; Pescoço; Mucosa labial; Gengiva; Mucosa jugal; Língua; Pavimento da boca; Palato; Orofaringe

A fase mais importante desta análise correspondeu à avaliação das estruturas anatómicas incluídas em cada protocolo de autoexame da cavidade oral, pois permitiu a obtenção final de uma sequência de passos a ser realizada pelo indivíduo.

Assim, depois de lavar as mãos, realizar a higiene oral e remover quaisquer aparelhos ou próteses removíveis, o paciente deve posicionar-se em frente ao espelho, num local com boa iluminação, e dar início ao autoexame, que consiste em:

1. Pescoço: observar, procurando assimetrias, inchaços ou descolorações. Palpar desde a região posterior da orelha até ao fim do pescoço, percorrendo, também a região inferior da mandíbula, de modo a pesquisar por áreas dolorosas e edemaciadas;
2. Lábios: observar e percorrer com o dedo indicador o vermelhão dos lábios superior e inferior, analisando a presença de alterações de forma, de cor e na continuidade dos tecidos. Tracionar o lábio superior com os dedos indicador e polegar, e observar a mucosa (repetir o mesmo processo para o lábio inferior);

3. Gengivas: com o dedo indicador, percorrer as gengivas superior e inferior e verificar se existe alguma alteração de volume ou região dolorosa. Com os dentes em oclusão, afastar os lábios e as mucosas jugais para observar as gengivas superior e inferior;
4. Mucosa jugal: com a boca ligeiramente aberta, afastar a bochecha com o dedo indicador para examinar a parte interna de ambos os lados;
5. Palato: inclinar a cabeça para trás, abrir a boca ao máximo e observar. Dizer “Ahh” e observar a região orofaríngea;
6. Língua: colocar a língua para fora e observar o seu dorso. Com os dedos indicador e polegar, puxar a língua para a esquerda e para a direita, observando ambos os bordos laterais. Levar a ponta da língua até ao palato e observar o ventre;
7. Pavimento da boca: com a ponta da língua localizada no palato, observar a mucosa do pavimento da boca e, depois, percorrer toda a sua extensão com o dedo indicador e verificar se existe alguma alteração de volume ou de sensação dolorosa.

Após a realização do autoexame, se o indivíduo identificar alguma alteração, deve procurar o seu médico dentista. Em Portugal, existe um cheque-dentista que facilita o diagnóstico e posterior encaminhamento; é através do médico de família que o paciente consegue aceder ao PIPCO (Projeto de Intervenção Precoce no Cancro Oral).

IV. Discussão

O cancro oral está fortemente ligado ao estilo de vida do indivíduo e associa-se a uma elevada taxa de mortalidade e morbilidade, sendo, por isso, considerado um grave problema de saúde pública, à escala mundial. Nas últimas duas décadas, cerca de 50% dos casos foram diagnosticados já em estadios avançados da doença, apesar dos evidentes avanços nas técnicas de diagnóstico e tratamento, não sendo Portugal uma exceção (Monteiro *et al.*, 2013; Panzarella *et al.*, 2014).

A falta de informação para reconhecer os sinais e sintomas de alerta do cancro oral ou até a não valorização dos mesmos, o tempo de espera para consultas ou início de tratamentos, entre outros, conduzem, inegavelmente, a atrasos no diagnóstico desta doença oncológica.

As sequelas que o tratamento do cancro oral acarreta afetam bastante a qualidade de vida do indivíduo, quer do ponto de vista estético, quer do ponto de vista funcional; para além disto, é importante referir, ainda, o impacto psicológico provocado, tanto no indivíduo que padece desta patologia, quanto na sociedade no geral.

A deteção e o tratamento precoce do cancro oral num estadio inicial é, segundo vários autores, a forma mais eficaz de diminuir as taxas de mortalidade e morbilidade (Friedrich, 2010; Groome *et al.*, 2011; Monteiro *et al.*, 2013; Güneri e Epstein, 2014; Panzarella *et al.*, 2014).

Assim, partindo da questão inicialmente formulada, “Quais evidências científicas estão disponíveis para a elaboração de um protocolo de autoexame da cavidade oral dirigida à população em geral, de modo a aumentar os níveis de literacia em saúde e conseguir, a longo prazo, o diagnóstico precoce do cancro oral?”, os resultados obtidos nesta pesquisa foram positivos, uma vez que foi possível atualizar o protocolo de autoexame da cavidade oral, identificando-se sete estruturas anatómicas básicas a integrar no mesmo: pescoço, lábios, gengivas, mucosa jugal, palato, língua e pavimento da boca.

A estratégia de autoexame da cavidade oral proposta por Jornet *et al.* (2015), baseada no estudo elaborado por Scott *et al.* (2010), é abrangente e alinhada com as melhores práticas para a deteção precoce do cancro oral. A população de risco em questão foi ensinada por um profissional qualificado através de sessões individuais, nas quais foram abordados os fatores de risco e o passo-a-passo do autoexame, verbalmente. Para além de abordar a inspeção visual, também inclui a palpação das estruturas anatómicas.

Por sua vez, Singh *et al.* (2017), no contexto de um programa de educação em saúde, utiliza panfletos educativos sobre os fatores de risco, sinais e sintomas iniciais de alerta, e o protocolo de autoexame em si. Aqui, contrariamente aos estudos de Jorner *et al.* (2015) e de Mishra e Bhatt (2017), é enfatizada a higienização oral prévia à realização do autoexame.

Não muito diferente da estratégia utilizada pelos outros autores, o estudo de Mishra e Bhatt (2017) aborda esta questão através de um programa de educação em saúde, onde são fornecidas informações teóricas e práticas da execução do autoexame. Não obstante a falta de um protocolo por escrito, tal como os outros dois artigos, a imagem ilustrativa do autoexame neste artigo foi bastante útil para cruzar informação com os restantes.

A estratégia utilizada por Mishra e Bhatt (2017) é interessante pois demonstra que as intervenções comunitárias podem ser eficazes na promoção da saúde oral, particularmente em áreas rurais ou em comunidades com acesso limitado aos cuidados de saúde.

Estes três estudos têm o objetivo comum de aumentar a conscientização sobre o cancro oral e promover a prática de autoexame da cavidade oral, como medidas eficazes na detecção precoce. Todavia, a abordagem utilizada para a educação em saúde foi ligeiramente diferente: enquanto o estudo de Jorner *et al.* (2015) está focado na população de alto risco, os outros dois (Singh *et al.*, 2017 e Mishra e Bhatt, 2017) abordam comunidades mais amplas. Embora exista uma variação no público-alvo, na abordagem metodológica e nas estratégias específicas, é possível compreender que a promoção do autoexame da cavidade oral pode ser efetivamente realizada em diferentes contextos.

O estudo realizado por Gulve *et al.* (2022) não está focado no protocolo de autoexame *per se*, mas sim na qualidade dos vídeos do YouTube como fonte de informação sobre o autoexame da cavidade oral para a detecção de lesões pré-malignas e de cancro oral.

Por conseguinte, uma das estratégias utilizadas foi o estabelecimento de tópicos importantes relacionados a este tipo de autoexame para avaliar a qualidade dos vídeos: “O demonstrador está posicionado em frente ao espelho numa área bem iluminada ou com auxílio de uma lanterna?”, “É aconselhado retirar quaisquer próteses removíveis antes de iniciar o autoexame oral?”, “Foi mencionado quais os achados que devem ser considerados de alerta?”, “Foi demonstrado de forma apropriada o seguinte passo-a-passo

do autoexame oral?: exame extraoral, pescoço, mucosa labial, gengiva, mucosa jugal, língua, pavimento da boca, palato e orofaringe”.

Apesar desta constatação, o artigo demonstrou ser uma ferramenta indispensável para esta investigação, dado que permitiu perceber quais são os parâmetros mínimos para a execução de um vídeo direcionado para a população em geral. Para além disto, também possibilitou a comparação das estruturas anatómicas a inserir no protocolo de autoexame.

Ainda dentro deste estudo, a pequena diferença entre o mesmo e o protocolo obtido como resultado da pesquisa é a realização da higiene oral, que não foi um critério avaliado no primeiro.

É de salientar, ainda, que o posicionamento em frente ao espelho e com boa iluminação também foram aspetos importantes referidos nos estudos de Jorner *et al.* (2015) e de Singh *et al.* (2017).

Assim, o cruzamento de informação entre estes quatro artigos permitiu a obtenção final de um protocolo de autoexame sólido, que não só enumera os locais anatómicos que devem ser observados e como o realizar, mas também recomenda o ambiente mais indicado, quais as ações a tomar antes de iniciar o autoexame e o que fazer em caso de suspeita.

No que diz respeito ao impacto da educação em saúde para incentivar as diferentes populações a realizar o autoexame, é possível afirmar a existência de um resultado positivo. Nos estudos de Jorner *et al.* (2015) e de Singh *et al.* (2017), após 3 meses e 2 semanas da intervenção educativa, respetivamente, 80,2% e 90,5% dos indivíduos realizaram o autoexame oral em casa.

O estudo de Mishra e Bhatt (2017) também obteve resultados positivos, com uma amostra de 2.610.423 indivíduos (bastante superior à dos outros dois artigos). Dos 3309 indivíduos que foram referenciados para uma instituição de cuidados terciários, 1890 foram diagnosticados com cancro e mais de 90% destes indivíduos conseguiram iniciar o tratamento adequado.

Torna-se, ainda, importante mencionar que a avaliação do autoexame da cavidade oral como um instrumento para a deteção precoce do cancro oral não é recente (Mathew *et al.*, 1994). Quando estamos a trabalhar com instrumentos de prevenção, é importante considerar a sensibilidade e a especificidade do método utilizado.

Por conseguinte, é de esperar que, ao realizar, por exemplo o autoexame da cavidade oral, se obtenha um resultado positivo quando o indivíduo tem a condição procurada (sensibilidade) e um resultado negativo quando este não a tenha (especificidade) (Scott *et al.*, 2010).

Claro está que, por norma, a população em geral não tem noção do que pode ou não ser alvo de suspeição, pois tal como foi referido no estudo de Jorret *et al.* (2017), os indivíduos não estão familiarizados com o aspeto dito “normal” da cavidade oral.

Destarte, Scott *et al.* (2010) analisaram a eficácia do autoexame e apresentaram, para aquela população, níveis baixos de sensibilidade e especificidade (33% e 57%, respetivamente). De modo similar, o estudo de Furquim *et al.* (2014) obteve uma sensibilidade de 43% e especificidade de 44%. Contrariamente, Shah *et al.* (2020) obtiveram uma alta especificidade (87,4%), não obstante a baixa sensibilidade (24,6%). Estes resultados, evidenciam, ainda mais, a importância emergente de realizar com mais frequência programas de intervenção e educação em saúde para aumentar os níveis de literacia da população.

Em Portugal, a Ordem dos Médicos Dentistas (OMD) publicou recentemente um passo-a-passo do autoexame oral, como forma de prevenção do cancro oral (OMD, 2023). Positivamente, o protocolo obtido na presente investigação está em concordância com aquele exemplificado pela OMD.

Para além disto, Portugal tem feito outros esforços para o diagnóstico e intervenção precoce do cancro, como foi o caso do alargamento do Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral (PNPSO) com a inclusão da intervenção precoce no cancro oral através do PIPCO.

Com o PIPCO é possível emitir um cheque-diagnóstico aos pacientes pertencentes ao grupo de risco e àqueles que apresentem lesões na cavidade oral, com queixas de dor ou aumentos de volume involgares, identificadas pelo próprio utente ou pela observação do médico de família.

O objetivo deste projeto é aumentar a sobrevivência aos 5 anos após o diagnóstico de cancro oral, bem como realizar o diagnóstico diferencial de lesões potencialmente malignas ou malignas da cavidade oral e iniciar o tratamento o mais precocemente possível, através da utilização eficaz dos recursos proporcionados pelos serviços públicos e/ou privados.

O médico de família dá início ao processo, no seguimento de duas possibilidades: rastreio oportunista de pacientes de alto risco, que deve ser realizado a cada 2 anos e diagnóstico clínico de lesões malignas ou potencialmente malignas, detetadas por queixa ou observação do utente, ou referenciadas pelo médico estomatologista ou médico dentista.

No caso de existir uma lesão suspeita, o médico de família emite um cheque-diagnóstico de modo que um médico aderente credenciado possa realizar um diagnóstico diferencial. Se for necessário realizar uma biópsia, o médico aderente pode fazê-lo e deve emitir um cheque-biópsia. Depois, a colheita é enviada para um laboratório de referência, que é responsável pela análise e conseqüente carregamento do resultado anatomopatológico na plataforma SISO.

Com isto, é possível perceber que a divulgação do autoexame da cavidade oral pode ser um forte aliado deste projeto de deteção precoce do cancro oral. Também é uma forma de alargar a conscientização de outros profissionais de saúde, para além dos médicos dentistas, acerca da importância do autoexame e da deteção precoce do cancro oral.

Em adição à atualização do protocolo do autoexame da cavidade oral, um dos objetivos era produzir um vídeo de carácter lúdico destinado à população em geral, que seria captado através de uma Canon EOS Mark II com auxílio de uma lente 50mm 1:1.8 em autofócus, em modo automático e editado com o Adobe Premier Pro 2023. Infelizmente, não foi possível realizá-lo a tempo da apresentação do presente trabalho.

Outra limitação na elaboração desta investigação foi a escassa informação acerca do autoexame destinado à deteção precoce dos sinais e sintomas do cancro oral, visto que o foco das campanhas de sensibilização ainda permanece, por exemplo, no diagnóstico precoce do cancro da mama.

V. Conclusões

O autoexame da cavidade oral constitui um método simples, rápido e sem custos associados para a deteção precoce do cancro oral, reduzindo, conseqüentemente, a mortalidade e morbidade.

Através de campanhas de educação em saúde, será possível sensibilizar a população em geral e alertar, principalmente, a população de maior risco da importância do diagnóstico precoce, o que, também, se pode traduzir numa diminuição dos comportamentos nocivos modificáveis, como é o caso do consumo de álcool e de tabaco.

Com este trabalho conseguiu-se atualizar detalhadamente o procedimento do autoexame e, num momento posterior, irá permitir a elaboração de um vídeo com a finalidade de demonstrar de forma recreativa a sua aplicação.

A sua divulgação nos estabelecimentos de saúde e nas organizações de ensino será uma oportunidade para uma maior sensibilização da população e um aumento da literacia na área da saúde oral. Deste modo, espera-se contribuir para um diagnóstico mais precoce do cancro oral.

Bibliografia

Abhyankar, V. *et al.* (2020). Biopsy Technique and Histopathological Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma of the Tongue - A Case Report, *Journal of Dentistry and Oral Biology*, 5(1), pp. 1161-1165.

Ahuja, R. *et al.* (2014). Human oncogenic viruses and cancer, *Current Science*, 107(5), pp. 768-785.

Akram, N. *et al.* (2017). Oncogenic Role of Tumor Viruses in Humans, *Viral Immunology*, 30(1), pp. 20-27.

Algudaibi, L.Y. *et al.* (2021). Oral and oropharyngeal cancer: Knowledge, attitude and practices among medical and dental practitioners, *Cancer Reports*, 4(4), e1349.

Alter, B.P. (2014). Fanconi anemia and the development of leukemia, *Best Practice & Research. Clinical Hematology*, 27, pp. 214-221.

Amenábar, J.M. *et al.* (2019). Two Enemies, One Fight: An Update of Oral Cancer in Patients With Fanconi Anemia, *Cancer*, 125(22), pp. 3936-3946.

Amin, M.B. *et al.* (Eds.) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual*. Basel: Springer Cham.

Amirifar, P. *et al.* (2019). Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology, *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 30(3), pp. 277-288.

Archibald, H. *et al.* (2022). Oral Premalignant and Malignant Lesions in Fanconi Anemia Patients, *The Laryngoscope*, 133(7), pp. 1745-1748.

Arya, C.P. *et al.* (2021). Isolation and identification of oral *Candida* species in potentially malignant disorder and oral squamous cell carcinoma, *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 12(3), pp. 387-391.

Auluk, A. *et al.* (2014). Population-based incidence trends of oropharyngeal and oral cavity cancers by sex among the poorest and underprivileged populations, *BMC Cancer*, 14, pp. 316-327.

Avgerinos, K.I. *et al.* (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives, *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, pp. 121-135.

Ayuningtyas, N.F. *et al.* (2022). Role of *Candida albicans* in Oral Carcinogenesis, *Pathophysiology: The Official Journal of the International Society for Pathophysiology*, 29(4), pp. 650-662.

Azul, A. *et al.* (2014). Intervenção Precoce no Cancro Oral – Guia Para Profissionais de Saúde, *Ordem dos Médicos Dentistas*, 1, pp. 1-5.

Baykul, T. *et al.* (2010). Early Diagnosis of Oral Cancer, *The Journal of International Medical Research*, 38(3), pp. 737-749.

Bentzen, N, (Ed.) (2003). *Wonca Dictionary of General/Family Practice*. Copenhagen: Wonca International Classification Committee.

Bhandari, A. e Bhatta, N. (2021). Tobacco and its Relationship with Oral Health, *Journal of Nepal Medical Association*, 59(253), pp. 1204-1206.

Black, J.O. (2016). Xeroderma Pigmentosum, *Head and Neck Pathology*, 10(2), pp. 139-144.

Bongiorno, M. *et al.* (2017). Malignant transformation of oral leukoplasia in a patient with dyskeratosis congenita, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 124(4), pp. e239-e242.

Brianti, P., De Flammis, E., Mercuri, S.R. (2017). Review of HPV-related diseases and cancers, *The New Microbiologica*, 40(2), pp. 80-85.

Brown, G.R. *et al.* (2020). A review of inherited cancer susceptibility syndromes, *JAAPA*, 33(12), pp. 10-16.

Callea, M. *et al.* (2022). Multisystemic Manifestations in Rare Diseases: The Experience of Dyskeratosis Congenita, *Genes*, 13(3), pp. 496-596.

Carreras-Torres, C. e Gay-Escoda (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review, *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 20(3), pp. 305-315.

Castro, E.M., Lotfipour, S. e Leslie, F.M. (2023). Nicotine on the developing brain, *Pharmacological Research*, 190, pp. 106716.

- Chang, C. *et al.* (2019). The prevalence rate of periodontal pathogens and its association with oral squamous cell carcinoma, *Applied Microbial and Cell Physiology*, 103(3), pp. 1393-1404.
- Chinen, J. e Shearer, W.T. (2010). Secondary immunodeficiencies, including HIV infection, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), pp. S195-203.
- Chuang, H.C. *et al.* (2022). Sytemic and Local Effects Among Patients With Betel Quid-Related Oral Cancer, *Techonology in Cancer Research & Treatment*, 21, pp. 1-17.
- Cirillo, N. *et al.* (2022). Are There Betel Quid Mixtures Less Harmful than Others? A Scoping Review of the Association between Different Betel Quid Ingredients and the Risk of Oral Submucous Fibrosis, *Biomolecules*, 12(5), pp. 664-676.
- Cordeiro, M., Real, L. e Simoni, A. (2023). Xeroderma pigmentosum: case report, *Revista Paulista De Pediatria*, 41, e2021390.
- Correa, H. (2016). Li-Fraudemi Syndrome, *Journal of Pediatric Genetics*, 5(2), pp. 84-88.
- Cserni, G. *et al.* (2018). The new TNM-based staging of breast cancer, *Virchows Archive: An International Journal of Pathology*, 472(5), pp. 697-703.
- Dalmartello, M. *et al.* (2020). Dietary patterns and oral and pharyngeal cancer using latent class analysis, *International Journal of Cancer*, 147, pp. 719-727.
- Deng, S. *et al.* (2021). Oral Tongue Cancer in a Patient with Fanconi Anemia: A Case Report and Literature Review, *Cancer Management and Research*, 13, pp. 3145-3154.
- Di Credico, G. *et al.* (2020). Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration, *British Journal of Cancer*, 123(9), pp. 1456-1463.
- Dorgaleleh, S. *et al.* (2022). Molecular insight of dyskeratosis congenita: Defects in telomere length homeostasis, *Journal of Clinical and Translational Research*, 8(1), pp. 20-30.
- Dos Santos, E. e Santos-Silva, A. (2023). Lack of Association Between oral Squamous cell Carcinoma and Li-Fraumeni Syndrome, *Head and Neck Pathology*, 17(1), pp. 277-278.

- Du, M. *et al.* (2020). Incidence Trends of Lip, Oral Cavity, and Pharyngeal Cancers: Global Burden of Disease 1990-2017, *Journal of Dental Research*, 99(2), pp. 143-151.
- Fakhry, C. *et al.* (2017). The Prognostic Role of Sex, Race, and Human Papillomavirus in Oropharyngeal and Nonoropharyngeal Head and Neck Squamous Cell Cancer, *Cancer*, 123(9), pp. 1566-1575.
- Farthing, P.M. e Speight, P.M. (2018). Educational aspects of oral cancer, *British Dental Journal*, 225(9), pp. 875-878.
- Ferguson, B.L. *et al.* (2017). Role of Oral Microbial Infections in Oral Cancer, *Dental Clinics of North America*, 61(2), pp. 425-434.
- Fernández García, M. e Teruya-Feldstein, J. (2014). The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review, *Journal of Blood Medicine*, 5, pp. 157-167.
- Fitzsimonds, Z.R. *et al.* (2020). From Beyond the Pale to the Pale Riders: The Emerging Association of Bacteria with Oral Cancer, *Journal of Dental Research*, 99(6), pp. 604-612.
- Friedrich, R.E. (2010). Delay in diagnosis and referral patterns of 646 patients with oral and maxillofacial cancer: a report from a single institution in Hamburg, Germany, *Anticancer Research*, 30(5), pp. 1833-1836.
- Furquim, C.P. *et al.* (2014). Mouth self-examination as a screening tool for oral cancer in a high-risk group of patients with Fanconi anemia, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 118(4), pp. 440-446.
- Furquim, C.P. *et al.* (2018). Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 125, pp. 35-40.
- Gainza-Cirauqui, M.L. *et al.* (2013). Production of carcinogenic acetaldehyde by *Candida albicans* from patients with potentially malignant oral mucosal disorders, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(3), pp. 243-249.
- Gallè, F. *et al.* (2013). *Candida* spp. in oral cancer and oral precancerous lesions, *The New Microbiologica*, 36(3), pp. 283-288.
- GCO (2023). Global Cancer Observatory. World Health Organization. [Em Linha]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr>. [Consultado em 4 de abril de 2023].

- Ghani, W. *et al.* (2019). Mouth self-examination as a screening tool for oral potentially malignant disorders among high-risk Indigenous population, *Journal of Public Health Dentistry*, 79(3), pp. 222-230.
- Ghani, W. *et al.* (2019). Survival of Oral Cancer Patients in Different Ethnicities, *Cancer Investigation*, 37(7), pp. 275-287.
- Gilligan, G.M. *et al.* (2017). Could chronic mechanical irritation facilitate entry of human papillomavirus (HPV) facilitating oral HPV infection? *Translational Research in Oral Oncology*, 2, pp. 1-6.
- Giraldi, L. *et al.* (2021). Infection with Human Papilloma Virus (HPV) and risk of subsites within the oral cancer, *Cancer Epidemiology*, 75, 102020.
- Gitto, L. *et al.* (2020). Diskeratosis congenita, *Autopsy & Case Reports*, 10(3), e2020203.
- Groome, P.A. *et al.* (2011). A population-based study of factors associated with early versus late stage oral cavity cancer diagnoses, *Oral Oncology*, 50(12), pp. 642-647.
- Guidry, J.T., Birdwell, C.E. e Scott, R.S. (2018). Epstein-Barr virus in the pathogenesis of oral cancers, *Oral Diseases*, 24(4), pp. 497-508.
- Gulve, N.D. *et al.* (2022). Evaluation of YouTube Videos as a Source of Information About Oral Self-examination to Detect Oral Cancer and Precancerous Lesions. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 12, pp. 226-234.
- Güneri, P. e Epstein, J.B. (2014). Late stage diagnosis of oral cancer: Components and possible solutions, *Oral Oncology*, 50(12), pp. 1131-1136.
- Gupta, A. *et al.* (2020). Chemistry, metabolism and pharmacology of carcinogenic alkaloids present in areca nut and factors affecting their concentration, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 110, 104548.
- Gupta, A. *et al.* (2021). Chronic mechanical irritation and oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis, *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(6), pp. 647-658.
- Gupta, B. *et al.* (2017). Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral cancer: A case-control study from India, *Cancer Epidemiology*, 51, pp. 7-14.

Han, A. Y. *et al.* (2016). Epidemiology of Squamous Cell Carcinoma of the Lip in the United States: A Population-based Cohort Analysis, *JAMA Otolaryngology- Head & Neck Surgery*, 142(12), pp. 1216-1223.

Haque, M.M., Kowtal, P. e Sarin, R. (2018). Identification and characterization of TP53 gene Allele Dropout in Li-Fraumeni syndrome and Oral cancer cohorts, *Scientific Reports*, 8(1), 11705.

Hassona, Y. *et al.* (2018). Oral Cancer Early Detection: What Do Patients Need to Know?, *Journal of Cancer Education*, 33(4), pp. 865-869.

Hecht, S.S. e Hatsukami, D.K. (2022). Smokeless Tobacco and Cigarette Smoking: Chemical Mechanisms and Cancer Prevention, *Nature Reviews. Cancer*, 22(3), pp. 143-155.

Johnson, D.E. *et al.* (2020). Head and neck squamous cell carcinoma, *Nature Reviews. Disease primers*, 6(92), pp. 1-22.

Jornet, P.L. *et al.* (2015). Mouth self-examination in a population at risk of oral cancer. *Australian Dental Journal*, 60, pp. 59-64.

Kadashetti, V. *et al.* (2020). Awareness and knowledge of tobacco associated risk of development of oral cancer and oral potentially malignant disorders among patients visiting a dental college, *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(5), pp. 2244-2247.

Kademani, D. *et al.* (2005). Prognostic Factors in Intraoral Squamous Cell Carcinoma: The Influence of Histologic Grade, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(11), pp. 1599-1605.

Kalavrezos, N. e Scully, C. (2015). Mouth Cancer for Clinicians Part 3: Risk Factors (Traditional: Tobacco), *Dental Update*, 42(5), pp. 476-483.

Kar, A. *et al.* (2020). Improvement of oral cancer screening quality and reach: The promise of Artificial Intelligence, *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 49(8), pp. 727-730.

Karant, S.D. *et al.* (2023). The Intersectionality between Race, Ethnicity, and Residential-Level Socioeconomic Status in Disparities of Head and Neck Cancer

Outcomes: A SREER Study, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 32(4), pp. 416-523.

Kebabcioğlu, O. e Pekiner, F.N. (2018). Assessing Oral Cancer Awareness Among Dentists, *Journal of Cancer Education*, 33(5), pp. 1020-1026.

Krump, N.A. e You, J. (2018). Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans, *Nature Reviews. Microbiology*, 16(11), pp. 684-698.

Kuriakose, M.A. (Ed.) (2017). Contemporary Oral Oncology: Diagnosis and Management. Basel: Springer International.

Langton, S. *et al.* (2020). Comparison of primary care doctors and dentists in the referral of oral cancer: a systematic review, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(8), pp. 898-917.

Leung, A. *et al.* (2022). Xeroderma pigmentosum: an updated review, *Drugs in Context*, 11, pp 1-17.

Levine, A.J. (2009). The common mechanisms of transformation by the small DNA tumor viruses: The inactivation of tumor suppressor gene products: *p53*, *Virology*, 384 (2), pp. 285-293.

Levy, A. e Lang, A.E. (2018). Ataxia-Telangiectasia: A Review of Movement Disorders, Clinical Features, and Genotype Correlations, *Movements Disorders*, 33(8), pp. 1238-1247.

Li, Z., Liu, Y. e Zhang, L. (2022). Role of the microbiome in oral cancer occurrence, progression and therapy, *Microbial Pathogenesis*, 169, 105638.

Listyarifah, D. *et al.* (2018). *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase is present in early-stage mobile tongue squamous cell carcinoma and related to the clinicopathological features, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(8), pp. 764-772.

Lockhart, P.B., Norris Jr., C.M. e Pulliam, C. (1998). Dental factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the oral cavity, *Oral Oncology*, 34(2), pp. 133-139.

Lorenzo-Pouso, A.I. *et al.* (2022). Oral Chronic Hyperplastic Candidiasis and Its Potential Risk of Malignant Transformation: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis, *Journal of Fungi*, 8(10), pp. 1093-1919.

Mahmoudzadeh, L. *et al.* (2023). Effect of Nicotine on Immune System Function, *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 13(1), pp. 69-78.

Manfuso, A., Risitano, A.M. e Copelli, C. (2021). Dyskeratosis congenita and squamous cell carcinoma of the mandibular alveolar ridge, *BMJ case reports*, 14(5), e242459.

Marx, W. *et al.* (2021). The Dietary Inflammatory Index and Human Health: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies, *Advances in Nutrition*, 12(5), pp. 1681-1690.

Marziliano, A., Teckie, S. e Diefenbach, M.A. (2020). Alcohol-related head and neck cancer: Summary of the literature, *Head & Neck*, 42(4), pp. 732-738.

Mathew, B. *et al.* (1994). Evaluation of mouth self-examination in the control of oral cancer, *British Journal of Cancer*, 71, pp. 397-399.

Mazul, A.L. *et al.* (2021). Gender and race interact to influence survival disparities in head and neck cancer, *Oral Oncology*, 112, 105093.

McManus, B.A. e Coleman, D.C. (2014). Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of *Candida albicans*, *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 21, pp. 166-178.

Mello, F.W. *et al.* (2019). The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis, *Clinical Oral Investigations*, 23(7), pp. 2849-2859.

Miranda-Filho, A. e Bray, F. (2020). Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth, *Oral Oncology*, 102, 104551.

Mishra, G.S. e Bhatt S.H. (2017). Novel Program of Using Village Health Workers and Awareness of Head and Neck Cancers: Audit of a Community Screening Program. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 69(4), pp. 488-493.

Monteiro, L.S. *et al.* (2013). Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal, *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 42(4), pp. 345-351.

Monteiro, L.S. *et al.* (2016). Oral cancer awareness and knowlegde among residents in the Oporto city, Portugal, *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 7(3), pp. 294-303.

Montero, P.H. e Patel, S. (2015). Cancer of the Oral Cavity, *Surgical Oncology Clinics of North America*, 24(3), pp. 491-508.

Mupparapu, M. e Shanti, R.M. (2018). Evaluation and Staging of Oral Cancer, *Dental Clinics of North America*, 62(1), pp. 47-58.

Nosé, V. e Lazar, A.J. (2022). Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Familial Tumor Syndromes, *Head and Neck Pathology*, 16(1), pp. 143-157.

Ogden, G., Lewthwaite, R. e Sheperd, S.D. (2020). Early Detection of Oral Cancer: How Do I Ensure I Don't Miss a Tumour?, *Dental Update*, 40(6), pp. 462-465.

Ojha, B., Bajracharya, D. e Baral, R. (2021). Knowledge of Oral Cancer among Online Respondent General Dentists: A Cross-sectional Survey, *Journal of Nepal Medical Association*, 59(243), pp. 1120-1124.

OMD (2023). *Como prevenir o cancro oral?* Ordem dos Médicos Dentistas [Em Linha]. Disponível em: <https://www.omd.pt/publico/informacao-sobre-cancro-oral/prevenir-cancro-oral/> [Consultado em 3 de setembro de 2023].

Panzarella, V. *et al.* (2014). Diagnostic delay in oral squamous cell carcinoma: the role of cognitive and psychological variables, *International Journal of Oral Science*, 6(1), pp. 39-45.

Payaradka, R. *et al.* (2022). Oncogenic viruses as etiological risk factors for head and neck cancers: An overview on prevalence, mechanism of infection and clinical relevance, *Archives of Oral Biology*, 143, 105526.

Peacock, M.E., Arce, R.M. e Cutler, C.W. (2017). Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases, *Oral Diseases*, 23(7), pp. 866-888.

Peake, J.D. e Noguchi, E. (2022). Fanconia anemia: current insights regarding epidemiology, cancer and DNA repair, *Human Genetics*, 141(12), pp. 1811-1836.

Peng, J. *et al.* (2021). Diet-induced obesity accelerates oral carcinogenesis by recruitment and functional enhancement of myeloid-derived suppressor cells, *Cell Death & Disease*, 12(10), pp. 946-959.

- Perry, B.J. *et al.* (2015). Site of Origin of oral Cavity Cancer in Nonsmokers vs Smokers: Possible Evidence of Dental Trauma Carcinogenesis and Its Importance Compared With Human Papillomavirus, *JAMA Otolaryngology – head and Neck Surgery*, 141(1), pp. 5-11.
- Petti, S. (2009). Lifestyle risk factors for oral cancer, *Oral Oncology*, 45(4-5), pp. 340-350.
- Petti, S., Massood, M. e Scully, C. (2013). The Magnitude of Tobacco Smoking-Betel Quid Chewing-Alcohol Drinking Interaction Effect on Oral Cancer in South-East Asia. A Meta-Analysis of Observational Studies, *Plos One*, 8(11), e78999.
- Piemonte, E.D. e Lazos, J. (2018). Evidence for chronic mechanical irritation as a causative factor in oral cancer: application of Bradford Hill criteria, *Translational Research in Oral Oncology*, 4, pp. 3-10.
- Piemonte, E.D. *et al.* (2022). Chronic mechanical irritation enhances the effect of tobacco and alcohol on the risk of oral squamous cell carcinoma: a case-control study in Argentina, *Clinical Oral Investigations*, 26(10), pp. 6317-6326.
- Piemonte, E.D., Lazos, J.P. e Brunotto, M. (2010). Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(7), pp. 513-517.
- Pignatelli, P. *et al.* (2022). Microbiota and Oral Cancer as A Complex and Dynamic Microenvironment: A Narrative Review from Etiology to Prognosis, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8323.
- Prime, S.S. (2001). A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma, *Oral Oncology*, 37(1), pp. 1-16.
- Prochaska, J.J. e Benowitz, N.L. (2019). Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction, *Science Advances*, 5(10), pp. 1-23.
- Raje, N. e Dinakar, C. (2015). Overview of Immunodeficiency Disorders, *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 35(4), pp. 599-623.
- Ramos-Garcia, P. *et al.* (2021). Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis, *Oral Diseases*, 27(3), pp. 404-421.

Rem Schmid, B. *et al.* (2022). Diabetes Mellitus and Oral Cancer: A Retrospective Study from Austria, *Anticancer Research*, 42(4), pp. 1899-1903.

Rezende, H.D. *et al.* (2022). Actinic cheilitis or squamous cell carcinoma of the lip? Practical recommendations on how to avoid a trap, *Revista da Associação Médica Brasileira*, 68(7), pp. 877-878.

Rodríguez-Molinero, J. *et al.* (2021). Association between Oral Cancer and Diet: An Update, *Nutrients*, 13(4), pp. 1299-1314.

Rodriguez, K.D. *et al.* (2021). Pediatric Head and Neck Tumors Associated with Li-Fraumeni Syndrome, *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 131(2), pp. 159-163.

Roka, K., Solomou, E.E. e Kattamis, A. (2023). Telomere biology: from disorders to hematological diseases, *Frontiers in Oncology*, 13, 1167848.

Rushing, B.R. *et al.* (2022). Commonalities in Metabolic Reprogramming between Tobacco Use and Oral Cancer, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(16), 10261.

Rutkowska, M. *et al.* (2020). Oral Cancer: The first symptoms and reasons for delaying correct diagnosis and appropriate treatment, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 29(6), pp. 735-743.

Ryu, W. (2017). *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Cambridge: Academic Press.

Saber Amoli, S. *et al.* (2022). Prevalence of Co-infection by Human Papillomavirus, Epstein-Barr Virus and Merkel Cell Polyomavirus in Iranian Oral Cavity Cancer and Pre-malignant Lesions, *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 11(1), pp. 64-77.

Şahin, E.A. *et al.* (2022). Recurrent squamous cell carcinoma and a novel mutation in a patient with xeroderma pigmentosum: a case report, *Journal of Medical Case Reports*, 16(1), pp. 306-312.

Saleh, A. *et al.* (2014). Dentist's Perception of the Role they Play in Early Detection of Oral Cancer, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(1), pp. 229-237.

Sand, L. e Jalouli, J. (2014). Viruses and oral cancer: Is there a link?, *Microbes and Infection*, 16(5), pp. 371-378.

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

Saraneva, O. *et al.* (2023). Oral Potentially Malignant Disorders and *Candida* in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma Patients, *Dentistry Journal*, 11(7), pp. 170-181.

Sarode, G.S. *et al.* (2016). Oral Cancer-related Inherited Cancer Syndromes: A Comprehensive Review, *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 17(6), pp. 504-510.

Savage, S.A. (2022). Dyskeratosis congenita and telomere biology, *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2022(1), pp. 637-648.

Sciubba, J.J. (2001). Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment, *American Journal of Clinical Dermatology*, 2(4), pp. 239-251.

Scott, S.E. *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.

Semprini, J. e Williams, J.C. (2023). Community socioeconomic status and rural/racial disparities in HPV +/- head and neck cancer, *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology*, 26, 1000205.

Senevirathna, K. *et al.* (2022). TikTok – Potential Impact on the Use of Smokeless Tobacco and Betel Quid by Young People, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 23(11), pp. 3665-3671.

Senevirathna, K. *et al.* (2023). Carcinogenic Effects of Areca Nut and Its Metabolites: A Review of the Experimental Evidence, *Clinics and Practice*, 13(2), pp. 326-346.

Shah, A. *et al.* (2020). Effectiveness of mouth self-examination for screening of oral premalignant/malignant diseases in tribal population of Dehradun district, *Journal of family medicine and primary care*, 9(3), pp. 4381-4385.

Shen, Y.W. *et al.* (2020). Oral Submucous Fibrosis: A Review on Biomarkers, Pathogenic Mechanisms, and Treatments, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), pp. 7231-7250.

Shivappa, N. *et al.* (2017). Inflammatory potential of diet and risk of oral and pharyngeal cancer in a large case-control study from Italy, *International Journal of Cancer*, 141(3), pp. 471-479.

Shrestha, G. e Maharjan, L. (2020). Mouth Self-examination for Prevention and Control of Oral Cavity Cancer, *Journal of Nepal Medical Association*, 58(225), pp. 360-362.

Silverman, S. (2001). Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge, *Journal of the American Dental Association*, 132, pp. 7S-11S.

Singh, A.G. *et al.* (2021). A contemporary narrative review to guide molecular epidemiology of oral submucous fibrosis, *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*, 12(4), pp. 61-70.

Singh, K. *et al.* (2017). Effect of health education on awareness about oral cancer and oral self-examination. *Journal of Education and Health Promotion*, 6, p. 27.

Singhvi, H.R., Malik, A. e Chaturvedi, P. (2017). The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature, *Indian Journal of Medical & Pediatric Oncology*, 38(1), pp. 44-50.

Siriwardena, B. *et al.* (2016). Predictive model of oral cancer metastasis for different cancer sites and age groups, *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 7(2), pp. 127-131.

Siriwardena, B. *et al.* (2018). An Evaluation of Clinical and Histopathological Aspects of Patients with Oral Submucous Fibrosis in the Background of Oral Squamous Cell Carcinoma, *BioMed Research International*, 20(18), pp. 1-7.

SNS (2023). Prevenção e Controlo do Tabagismo. Serviço Nacional de Saúde. [Em Linha]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2021/06/25/prevencao-e-controlo-do-tabagismo-3/> [Consultado em 13 de agosto de 2023].

Speight, P., Warnakulasuriya, S., e Ogden, G. (2010). Early detection and prevention of oral cancer: a management strategy for dental practice. *British Dental Association*. [Em Linha] Disponível em: https://www.bda.org/about-the-bda/campaigns/Documents/early_detection_of_oral_cancer.pdf#search=EARLY%20D

DETECTION%20AND%20PREVENTION%20OF%20ORAL%20CANCER%3A%20a%20management%20strategy%20for%20dental%20practice. Acedido em 12/06/2023.

Stasiewicz, M. e Karpiński, T.M. (2022). The oral microbiota and its role in carcinogenesis, *Seminars in Cancer Biology*, 86(3), pp.633-642.

Stefanuto, P., Douce, J.C. e Robertson, C. (2014). Delays in treatment of oral cancer: a review of the current literature, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(4), pp. 424-429.

Strey, J.R. *et al.* (2022). Oral Medicine Experience and Attitudes Toward Oral Cancer: An Evaluation of Dentists Working in Primary Health Care, *Journal of Cancer Education*, 37(6), pp. 1621-1628.

Tamgadge, S.*et al.* (2017). Association of *Candida* sp. with the Degrees of Dysplasia and Oral Cancer: A Study by Calcofluor White under Fluorescent Microscopy, *Iranian Journal of Pathology*, 12(4), pp. 348-355.

Tan, Y. *et al.* (2023). Diabetes mellitus induces a novel inflammatory network involving cancer progression: Insights from bioinformatic analysis and in vitro validation, *Frontiers in Immunology*, 14, 1149810.

Tomar, S.L. *et al.* (2019). Oral Health Effects of Combusted and Smokeless Tobacco Products, *Advances in Dental Research*, 30(1), pp. 4-10.

Toprani, S.M. e Kelkar Mane, V. (2021). A short review on DNA damage and repair effects in lip cancer, *Hematology/Oncology Stem Cell Therapy*, 14(4) pp. 267-274.

Torres-Pereira, C.C. *et al.* (2012). Abordagem do câncer de boca uma estratégia para os níveis primários e secundário de atenção em saúde, *Cadernos de Saúde Pública*, 28, pp. S30-S39.

Tramacere *et al.* (2019). A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation, *Oral Oncology*, 46(7), pp. 497-503.

Tseng, H. *et al.* (2017). Clinicopathological study of lip cancer: a retrospective hospital-based study in Taiwan, *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 125(11), pp. 1007-1016.

Tuano, K.S., Seth, N. e Chinen, J. (2021). Secondary immunodeficiencies: An overview, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 127(6), pp. 617-626.

Van Os, N. *et al.* (2017). Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment, *Development Medicine and Child Neurology*, 59(7), pp. 680-689.

Vasilovici, A. *et al.* (2022). Actinic Cheilitis – From Risk Factors to Therapy, *Frontiers in Medicine*, 9, 805425.

Vieira, R. *et al.* (2012). Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenic aspects, *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 87(1), pp. 105-114.

Ward, B.J.H. *et al.* (2022). EBV Association with Lymphomas and Carcinomas in the Oral Compartment, *Viruses*, 14(12), pp. 2700-2722.

Warnakulasuriya, S. e Chen. T.H.H. (2022). Areca Nut and Oral Cancer: Evidence from Studies Conducted in Humans, *Journal of Dental Research*, 101(10), pp. 1139-1146.

Warnakulasuriya, S. e Kerr, A.R. (2021). Oral Cancer Screening: Past, Present, and Future, *Journal of Dental Research*, 100(12), pp. 1313-1320.

Warnakulasuriya, S. *et al.* (2021). Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer, *Oral Diseases*, 27(8), pp. 1862-1880.

White, M.C., Wu, X. e Damania, B. (2022). Oncogenic viruses, cancer biology, and innate immunity, *Current Opinion in Immunology*, 78, 102253.

Wong, T. e Wiesenfeld, D. (2018). Oral Cancer, *Australian Dental Journal*, 63(1), pp. S91-S99.

Wong, T.J. *et al.* (2021). Oral cancer knowledge and screening behavior among smokers and non-smokers in rural communities, *BMC Cancer*, 21(1), pp. 430-439.

Wu, F. *et al.* (2015). Betel quid use and mortality in Bangladesh: a cohort study, *Bulletin of the World Health Organization*, 93(10), pp. 684-692.

Yu, T., Wood, R.E. e Tenenbaum, H.C. (2008). Delays in Diagnosis of Head and Neck Cancers, *Journal of the Canadian Dental Association*, 74(1), pp. 61-61c.

Zanoni, D.K., Patel, S.G. e Shah, J.P. (2019). Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications, *Current Oncology Reports*, 21(6), pp. 52-74.

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