

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

METODOLOGIA DIAGNÓSTICA DO CARCINOMA ESPINOCELULAR DA CAVIDADE ORAL

Trabalho submetido por
Sofia Alice Ferreira Largo
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

METODOLOGIA DIAGNÓSTICA DO CARCINOMA ESPINOCELULAR DA CAVIDADE ORAL

Trabalho submetido por
Sofia Alice Ferreira Largo
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

junho de 2023

DEDICATÓRIA

Ao meu avô.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Zagalo, pela disponibilidade, apoio e aconselhamento durante o decorrer deste trabalho.

À minha segunda casa, Instituto Universitário Egas Moniz, que me acolheu ao longo destes últimos anos com muito carinho e que me ajudou no meu crescimento e desenvolvimento pessoal.

Aos meus pais e irmãs, por me terem permitido alcançar este sonho. Por todo o apoio e incentivo que me deram ao longo da minha vida e principalmente nestes últimos 5 anos. Obrigada por todo o esforço, dedicação e amor que me dão.

Às minhas melhores amigas, por serem muitas vezes o meu pilar. Um obrigado não chega por todo o apoio incondicional que me dão.

Por fim, agradecer também, à restante família e amigos por todo o carinho, força, apoio e presença em todos os momentos da minha vida.

Serei eternamente grata a todos os que fizeram parte desta minha jornada.

RESUMO

O cancro oral nos dias de hoje ainda apresenta uma alta taxa de mortalidade e mau prognóstico. Sendo uma das causas deste acontecimento o diagnóstico tardio.

O carcinoma espinocelular representa a neoplasia mais comum da cavidade oral, representando cerca de 95% dos cancros orais.

Quanto mais precoce for o diagnóstico deste tipo de cancro, melhor o seu prognóstico.

Os profissionais de saúde devem ter a noção do que é o carcinoma espinocelular da cavidade oral, fazendo o seu correto diagnóstico. É essencial fomentar a educação aos pacientes, sobre a importância de consultar um médico ou médico dentista assim que os primeiros sintomas orais se evidenciem.

É importante que o médico dentista durante a sua prática clínica, esteja ciente dos sinais, sintomas e de como pode e deve diagnosticar o carcinoma espinocelular da cavidade oral.

A deteção e identificação precoce desta neoplasia é fundamental para a melhoria das taxas de mortalidade e morbilidade associadas a esta doença e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Concluindo, o que se pretende transmitir com esta dissertação é abordar a etiologia, formas de diagnóstico e de prevenção que evidenciem a importância do médico dentista na deteção precoce e prevenção do cancro oral.

Palavras-Chave: Cancro Oral; Carcinoma Espinocelular da Cavidade Oral; Deteção Precoce; Diagnóstico do Carcinoma Espinocelular.

ABSTRACT

Oral cancer nowadays still has a high mortality rate and poor prognosis. Late diagnosis is one of the causes of this event.

Squamous cell carcinoma represents the most common neoplasm of the oral cavity, representing about 95% of oral cancers.

The earlier this type of cancer is diagnosed, the better your prognosis.

Health professionals should be aware of what squamous cell carcinoma of the oral cavity is, making the correct diagnosis. It is essential to educate patients about the importance of consulting a doctor or dentist as soon as the first oral symptoms are evident.

It is important that the dentist, during his clinical practice, is aware of the signs, symptoms and how to diagnose squamous cell carcinoma of the oral cavity.

Early detection of this neoplasm is essential to improve the mortality and morbidity rates associated with this disease and consequently improve the quality of life of the patients.

In conclusion, what we intend to convey with this dissertation is to address the etiology, forms of diagnosis and prevention that show the importance of the dentist in the early detection and prevention of oral cancer.

Keywords: Oral Cancer; Oral Squamous Cell Carcinoma; Early Detection; Diagnosis of Squamous Cell Carcinoma.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	11
II. DESENVOLVIMENTO.....	13
1. Materiais e Métodos	13
2. O Carcinoma Espinocelular da Cavidade Oral.....	14
2.1 Epidemiologia.....	14
2.2 Fatores de risco	15
2.3 Sinais e Sintomas.....	17
2.4 Características histológicas e comportamentos clínicos.....	18
3. Prevenção	26
3.1 Detecção precoce e a sua importância.....	26
3.2 Formas de prevenção	28
4. Diagnóstico	29
4.1 Exame visual e histopatológico	30
4.2 Técnicas histológicas	31
4.3 Técnicas citológicas.....	37
4.4 Sistemas de deteção à base de luz	39
4.5 Coloração vital.....	41
4.6 Endoscopia de Contacto	45
4.7 Alterações genéticas	46
4.8 Técnicas de imagem	47
4.9 Outras técnicas – Onco-chips	49
5. Exame objetivo e autoexame	51
6. Papel do médico dentista na deteção precoce do carcinoma	53
7. Follow-up.....	54
III. CONCLUSÃO	55
IV. BIBLIOGRAFIA.....	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Paciente com carcinoma espinocelular no rebordo gengival do 3º e 4º quadrante (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).	22
Figura 2 - Paciente com carcinoma verrugoso da gengiva do 1º quadrante (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).	23
Figura 3 - Paciente com carcinoma espinocelular do bordo esquerdo da língua (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).	23
Figura 4 - Paciente com carcinoma espinocelular do bordo esquerdo da língua (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).	24
Figura 5 - Paciente com carcinoma espinocelular do bordo vermelho do lábio (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).	24
Figura 6 - Paciente com carcinoma espinocelular do rebordo gengival com extensão do palato e lábio inferior do 1º quadrante (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).	25
Figura 7 - Sequência do exame de palpação (Fotografia cedida por Dr. Rosa Santos)..	52
Figura 8 - Sequência do exame objetivo da cavidade oral (Fotografia cedida por Dr. Rosa Santos)	52

LISTA DE ABREVIATURAS

CAAF - Citologia Aspirativa por Agulha Fina

CO - Cancro Oral

CBCT – *Cone Beam Computed Tomography* – Tomografia Computorizada de Feixe Cónico

CV – Carcinoma Verrugoso

HPV – Papiloma Vírus Humano

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons

RM – Ressonância Magnética

TC – Tomografia Computorizada

I. INTRODUÇÃO

O cancro oral (CO) é um problema com forte impacto na saúde pública mundial. Apesar do fácil acesso à cavidade oral e dos avanços significativos no tratamento, a taxa de sobrevida não melhorou significativamente nos últimos anos, como principal consequência de um diagnóstico tardio, continuando a representar um desafio para a medicina (Wang & Wang, 2021).

Em Portugal, o cancro oral representa cerca de 1000 novos casos por ano e 500 mortes, sendo mais frequente em homens, embora cada vez mais, esteja a existir um aumento em mulheres e jovens adultos (Pinto Silva, 2021).

O carcinoma espinocelular da cavidade oral é a neoplasia maligna mais comum, com origem no epitélio de revestimento da cavidade oral, representando cerca de 95% dos cancros orais (Machiels et al., 2020).

Esta doença pode ser desenvolvida por diversos fatores etiológicos, identificando-se o álcool e o tabaco como os fatores de risco mais comuns. Contudo, a infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV) também é considerada um alto fator de risco, sendo causa também do aumento da incidência deste carcinoma (Bugshan & Farooq et al. 2020) para além da presença de outras patologias potencialmente malignas.

A classificação histopatológica de malignidade do carcinoma espinocelular da cavidade oral, compreende graus variáveis de diferenciação do tumor. Podendo ser classificado em bem, moderadamente ou pouco diferenciado. Os tumores bem diferenciados apresentam uma estrutura tecidual mais próximo do padrão normal do epitélio. Já as pouco diferenciadas têm predomínio de células imaturas, com aumento de mitoses típicas, atípicas e necroses. Estas células apresentam frequentemente, um rico infiltrado inflamatório compreendendo principalmente, linfócitos e células plasmáticas, que são observados na junção do epitélio, com o tecido conjuntivo, juntamente com um estroma fibroso desmoplásico denso (Ahmed et al., 2019).

A invasão perineural é um fator que agrava a possibilidade de o tumor originar metástases. A rotura da membrana basal é o principal sinal distintivo entre carcinoma in situ e o invasivo (Ahmed et al., 2019).

O diagnóstico desta patologia é de suma importância dada a taxa de mortalidade da doença. O reconhecimento e diagnóstico precoce do carcinoma espinocelular da cavidade oral podem melhorar a sobrevida do paciente e reduzir a morbidade relacionada ao tratamento (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

Existem diferentes técnicas que contribuem para o diagnóstico do cancro oral, tais como: coloração vital; sistemas de deteção à base de luz; técnicas histológicas (mantendo-se o *gold standard*); técnicas citológicas; alterações genéticas; técnicas de imagem, entre outras (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

A abordagem a este tipo de carcinoma torna-se complexa, devido ao desconhecimento e à falta de recursos dos médicos dentistas, além de envolver o medo e o preconceito dos pacientes. Estes fatores são prejudiciais, atrasando o seu diagnóstico e tratamento, consequentemente piorando o prognóstico. Portanto, é vital diagnosticar precocemente e definir quais os métodos a aplicar atualmente (Chakraborty et al., 2019).

A medicina dentária é uma especialidade médica que deve estar habilitada e identificada no que concerne ao diagnóstico do carcinoma da cavidade oral, sendo também da responsabilidade dos médicos dentistas alertar de forma pedagógica os seus pacientes para estarem despertos para sinais e sintomas que putativamente lhes possam aparecer e para fatores de risco que devem e podem evitar (Abadeh et al., 2019).

Esta dissertação tem como objetivo uma revisão sobre o conhecimento atual, de toda a comunidade científica, relativamente à etiologia e metodologia diagnóstica do carcinoma espinocelular da cavidade oral, com o intuito de incrementar a abordagem desta patologia junto dos médicos dentistas.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre o cancro oral, direcionada para a etiologia e metodologia diagnóstica do carcinoma espinocelular da cavidade oral e a importância do papel do médico dentista nesta área.

A pesquisa foi realizada com recurso a algumas obras literárias e a artigos científicos, publicados na última década.

Como motores de busca, foram seleccionados, a Pubmed, a ScienceDirect e a SciELO.

Como palavras-chave, foram seleccionados: Cancro Oral; Carcinoma Espinocelular da Cavidade Oral; Detecção Precoce; Diagnóstico do Carcinoma Espinocelular.

Por fim, os filtros utilizados para realização do trabalho de pesquisa, relativamente aos artigos estudados foram os seguintes: “Clinical Trial”; “Review”; “Full text”; “10 years”, dando preferência aos publicados mais recentemente, visto serem os artigos com a informação científica mais atualizada.

No total foram seleccionadas 62 referências bibliográficas, pois foram as que estão de acordo com os critérios de inclusão utilizados.

2. O Carcinoma Espinocelular da Cavidade Oral

2.1 Epidemiologia

O cancro oral é caracterizado por uma variação geográfica distinta na sua incidência e prevalência, com uma grande diversidade na sua distribuição em várias regiões do mundo (Sarode et al., 2020).

De acordo com as estatísticas mais recentes da GLOBOCAN (estimativas de incidência e mortalidade do cancro dada pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o cancro), em todo o mundo, em 2020, existiam aproximadamente 377.713 novos casos de cancro do lábio e cavidade oral e aproximadamente 177.757 novos casos das respetivas mortes (Sung et al., 2021).

O carcinoma espinocelular da cavidade oral é o sexto cancro mais comum em todo o mundo (Lin et al., 2021).

Os tumores podem ter início na zona encarnada (vermelhão) dos lábios e estenderem-se à cavidade oral por toda a língua, pavimento, palato. Surgem principalmente de células epiteliais, sendo 90% de origem do carcinoma espinocelular da cavidade oral. A sobrevida global varia de acordo com a região geográfica, topográfica e estadio do carcinoma. Na Inglaterra, por exemplo, estima-se que aproximadamente 60% dos pacientes sobrevivam, aproximadamente, três anos após o diagnóstico. O prognóstico costuma ser pior em países em desenvolvimento (Miranda-Filho & Bray, 2020).

Na Índia, surgem aproximadamente 100.000 novos casos de cancro oral anualmente. A Papua Nova Guiné apresenta a maior taxa de incidência de CO no mundo. Outras regiões relatadas com altas taxas de incidência (excluindo o lábio) são encontradas no sul da Ásia (por exemplo, Maldivas, Sri Lanka, Índia e Paquistão), leste da Ásia (por exemplo, Taiwan), partes da Europa Ocidental (por exemplo, França e Portugal) e Europa Oriental (por exemplo, Hungria, Eslováquia e Eslovênia) e partes da América Latina e do Caribe (Warnakulasuriya & Greenspan, 2020).

Em países como a Índia, é o cancro mais comumente diagnosticado em pacientes do sexo masculino, enquanto na região ocidental é responsável por 1 a 4% de todos os cancros (Bugshan & Farooq, 2020).

O aparecimento do carcinoma espinocelular é mais comum na língua, e está associada a maior mortalidade do que noutras zonas (por exemplo, pavimento da cavidade oral, gengiva e trígono retromolar) de acordo com uma análise recente do banco de dados de Vigilância, Epidemiologia e Resultados (SEER) (Almangush et al., 2020).

2.2 Fatores de risco

O CO normalmente ocorre na população com as idades compreendidas entre os 40 e 60 anos, sendo que o risco aumenta com a idade. Afeta principalmente os homens, mas existe cada vez mais, um aumento em mulheres fumadoras, apresentando uma maior incidência na raça negra versus a raça caucasiana. Os fatores ambientais têm uma grande influência no aumento deste risco, visto que, os genéticos não demonstram ter qualquer relevância clínica (Sridharan, 2022).

O baixo nível socioeconómico, autonegligência e falta de consciencialização são os fatores indicados para o desenvolvimento do carcinoma espinocelular (Chamoli et al., 2021).

Um indivíduo fumador tem três a cinco vezes mais probabilidade de desenvolver cancro oral. O uso do tabaco, em todas as suas formas, incluindo cigarros e charutos e outras formas de tabaco enrolado usadas em culturas específicas afeta a superfície da cavidade oral (mucosa oral), os dentes e as suas estruturas de suporte (gengiva). Sendo geralmente consumido por via oral, muitas vezes o produto permanece em contacto com os tecidos orais por um período prolongado, estabelecendo um risco acrescido ao desenvolvimento do carcinoma espinocelular (Ford & Rich, 2021).

O consumo de álcool está associado à produção de radicais livres, fazendo a metabolização resultar na produção de acetaldeído, podendo causar danos no ácido desoxirribonucleico. Deve ser mencionado que o álcool aumenta a permeabilidade da

cavidade oral o que, conseqüentemente, atua como solvente para produtos do tabaco (Mello et al., 2019).

Assim o álcool e o tabaco têm um efeito sinérgico na etiologia do carcinoma espinocelular da cavidade oral e orofaríngeo. No entanto, o álcool está associado a um risco aumentado de cancro, mesmo em não fumadores (Komlós et al., 2021).

A prática de sexo oral, também é apontada como um risco à transmissão de HPV-16. Uma imunodeficiência (por exemplo, infecção por o vírus da imunodeficiência humana) em sinergia com o abuso de álcool e tabaco, aumenta o potencial de infecção por HPV na cavidade oral. Sendo o HPV, um risco acrescido para o desenvolvimento do carcinoma espinocelular (Hübbers & Akgül, 2015).

A luz de radiação ultravioleta, representa um alto fator de risco para o cancro labial. Os raios ultravioleta também causam queilite actínica, causada por uma excessiva exposição solar, podendo despoletar o carcinoma espinocelular (Kumar et al., 2016).

As deficiências vitamínicas podem estar envolvidas na ocorrência desta patologia. As deficiências de vitamina A, C e E podem ter um papel acrescido na ocorrência do cancro oral. O déficit em ácido retinóico pode desencadear uma anomalia na maturação do tecido epitelial, promovendo assim a ocorrência de cancro. Em contrapartida, um consumo rico em frutas e vegetais ajudam na redução do risco de cancro oral, bem como uma dieta que inclua ações antioxidantes, antiproliferativas e imunoestimulantes podem ter um papel na redução deste risco (Rodríguez-Molinero et al., 2021).

A má higiene oral é apontada como um fator para o desenvolvimento cancerígeno, visto que dentes fraturados por trauma/cárie e ulceração crónica devido a uma prótese mal-adaptada podem promover esta neoplasia maligna (Kumar et al., 2016).

A periodontite associada a uma má higiene oral, também é um fator para o desenvolvimento de CO. Estudos relatam, um aumento de incidência em pacientes com perda de inserção clínica de 1,5mm. Os agentes patogénicos periodontais, tais como *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas gingivalis* são bactérias que apresentam um papel importante no desenvolvimento do CO (Komlós et al., 2021).

2.3 Sinais e Sintomas

De modo geral, sintomas iniciais como dor crónica na faringe, rouquidão persistente ou dor crónica na língua devem ser valorizados tanto pelo paciente como pelo profissional de saúde (Machiels et al., 2020).

Os cancros da cavidade oral, incluindo língua, pavimento da cavidade oral, mucosa oral, rebordos alveolares (figura 1 e 6), trígono retromolar e palato duro, apresentam-se classicamente com feridas ou úlceras que não cicatrizam (Johnson et al., 2020).

Outros sintomas dos quais, manchas vermelhas/brancas na cavidade oral, dor ou dificuldade em engolir e massas no pescoço devem alarmar o paciente para uma procura de ajuda especializada podendo ser um indicador para o diagnóstico de carcinoma espinocelular da cavidade oral (Machiels et al., 2020).

O carcinoma espinocelular da cavidade oral apresenta-se clinicamente com manchas vermelhas, brancas ou mistas, uma massa com ou sem ulceração, que se pode desenvolver numa área da mucosa clinicamente normal ou surgir de uma lesão pré-maligna oral (Chhabra et al., 2015).

As zonas mais comuns do aparecimento do carcinoma espinocelular da cavidade oral são o lábio inferior (figura 5), o bordo lateral da língua (figura 3 e 4) e o pavimento da cavidade oral, que contêm um epitélio relativamente fino, com pouca queratinização, sendo, portanto, mais suscetíveis a carcinógenos ambientais (Chhabra et al., 2015).

A suspeita clínica deve ser aumentada pela coexistência de fatores de risco para a carcinogénese ambiental, incluindo uso de tabaco, álcool e má higiene oral, entre outras. Contudo, a procura de um diagnóstico médico, com um quadro deste tipo continua a ser escassa, sendo por norma demasiadamente tardia (Johnson et al., 2020).

2.4 Características histológicas e comportamentos clínicos.

O CO origina-se como uma displasia epitelial e é caracterizado pela proliferação alterada de células escamosas displásicas na superfície da camada epitelial, que subsequentemente degrada a membrana basal subepitelial. A degradação desta membrana resulta na destruição local e invasão via metástase. A invasão local ao tecido subjacente ocorre através das ilhotas e cordões de células epiteliais. A capacidade de metástase está diretamente associada ao grau de diferenciação de células tumorais, semelhantes aos do tecido neoplásico e epitélio normal (Riviera & Venegas, 2014).

O carcinoma espinocelular é a neoplasia maligna mais comum na região de cabeça e pescoço (Bryan Bell et al., 2018).

O carcinoma espinocelular da cavidade oral pode surgir de lesões orais pré-existentes (como leucoplasia e eritroplasia), principalmente pelas lesões potencialmente malignas, que apresentam um risco aumentado da progressão do cancro. A patogénese molecular do carcinoma espinocelular é complexa, como resultado de vários mecanismos moleculares interdependentes envolvendo mais do que uma expressão alterada de genes e proteínas específicas, compreendendo também alterações nos processos metabólicos (Vitório et al., 2020).

Histologicamente, a lesão passa por várias fases (lesão pré-neoplásica) até à formação final de um cancro. No entanto, é preciso considerar que nem todas as lesões reacionais ou lesões potencialmente malignas resultam no desenvolvimento subsequente de neoplasias malignas (Fossum et al., 2017).

A displasia é uma alteração microscópica do epitélio escamoso que aumenta o risco de progressão para o carcinoma espinocelular. Pode-se apresentar através de lesões clinicamente identificáveis, permitindo a deteção e vigilância precoces (Bryan Bell et al., 2018).

Na região da cabeça e pescoço, a displasia escamosa queratinizante é o tipo mais comum (Bryan Bell et al., 2018).

Nas alterações potencialmente malignas, de acordo com a sua aparência histológica, as lesões que se apresentam no epitélio durante o processo de carcinogênese podem ser classificadas de acordo com as suas alterações epiteliais reativas (como hiperqueratose, hiperplasia e acantose) ou alterações pré-neoplásicas (incluindo displasia leve, moderada e grave) antes do estabelecimento de um carcinoma invasivo (Riviera & Venegas, 2014).

A displasia surge na camada basal do epitélio e estende-se, com progressão, para as camadas epiteliais superficiais, sendo classificada como displasia leve com o envolvimento apenas do terço inferior do epitélio, displasia moderada com a extensão para o terço médio e displasia grave com a extensão para o terço superficial do epitélio (Bryan Bell et al., 2018).

Embora este sistema de classificação funcione melhor para a displasia não queratinizante, é menos eficaz na displasia queratinizante. Na queratinizante, não é necessário o envolvimento total do epitélio, uma vez que, o carcinoma invasivo pode-se desenvolver, mesmo quando a displasia está presente apenas nas camadas basais (Bryan Bell et al., 2018).

A classificação histopatológica de malignidade do carcinoma espinocelular da cavidade oral compreende graus variáveis de diferenciação de células escamosas (Ahmed et al., 2019).

A classificação é baseada na extensão da semelhança do carcinoma invasor ao epitélio normal e à sua capacidade de formar ilhas de queratina (Ahmed et al., 2019).

A maioria dos carcinomas orais são moderadamente diferenciados. No entanto o seu diagnóstico histológico, pode sofrer variações e erros de amostragem (Ahmed et al., 2019).

Os tumores bem diferenciados apresentam uma estrutura tecidual mais próxima do padrão normal do epitélio, demonstrando queratinização proeminente, pérolas de queratina e ponte intercelular. Os pouco diferenciados apresentam anaplasia, mitoses abundantes e rara queratinização (Bryan Bell et al., 2018).

Graus com maior nível de diferenciação equivalem a um pior prognóstico (Ahmed et al., 2019).

Este cancro é descrito como uma lesão crateriforme, de base vermelha granulosa aveludada e com bordos endurecidos. Aquando localizado no vermelhão dos lábios, este carcinoma pode estar envolvido por uma crosta, devido à ausência de saliva. Este aspeto avermelhado, aveludado e granuloso pode desenvolver-se devido à abstinência de queratina e de um estrato de células malpighianas mais finas do que o normal (Bryan Bell et al., 2018).

Tendo em conta, que os carcinomas com dimensões pequenas, tendem a ser assintomáticos e muitas vezes apenas são descobertos nos exames de rotina, os doentes, na maioria das vezes só dão relevância à situação gravosa, quando esta, já está relativamente avançada (Bryan Bell et al., 2018).

Distinguir o carcinoma espinocelular *in situ* do carcinoma espinocelular invasivo, continua a ser um desafio na patologia cirúrgica de cabeça e pescoço. Assim como em outros locais anatómicos, fazer essa distinção na orofaringe pode ser difícil quando as amostras da biópsia são pequenas, esmagadas e/ou dobradas (Fossum et al., 2017).

Ao contrário de outros locais anatómicos, quando essa distinção é feita na orofaringe, as propriedades biológicas do linfoepitélio devem ser levadas em consideração. O linfoepitélio reticulado que reveste a orofaringe não apresenta consistentemente uma membrana basal, que é uma característica importante usada para discernir histopatologicamente doenças não invasivas de invasivas (Fossum et al., 2017).

Os sistemas de classificação histológica representam um método de baixo custo e com alta aplicabilidade que pode ser útil na previsão do comportamento do tumor (Wagner et al., 2017).

Uma das variantes bem diferenciadas do carcinoma espinocelular é o carcinoma verrucoso (CV), não sendo metastático e com excelente prognóstico. Geralmente afeta pessoas mais velhas, surgindo com maior incidência na cavidade oral e laringe. O CV apresenta-se através de massas firmes de crescimento lento e bem circunscritas, espessas e de base ampla, com aparência papilar ou verrucosa. O CV está fortemente associado ao tabaco. A associação com infecção por HPV foi controversa e não é suportada por estudos recentes (Bryan Bell et al., 2018).

A abundante queratose superficial, do CV, é uma característica típica. As mitoses são pouco frequentes e observadas apenas na camada basal ou camada suprabasal. O estroma subjacente geralmente mostra uma inflamação linfoplasmocítica proeminente. Por definição, não há invasão perineural ou linfovascular (Bryan Bell et al., 2018).

O CV (figura 2) pode ser localmente agressivo e destrutivo, mas não tem potencial metastático. Em algumas situações, poder-se-ão identificar áreas de células escamosas, sendo importante a sua identificação devido ao seu potencial de metástase (Bryan Bell et al., 2018).



Figura 1- Paciente com carcinoma espinocelular no rebordo gengival do 3° e 4° quadrante (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).



Figura 2 - Paciente com carcinoma verrugoso da gengiva do 1º quadrante (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).



Figura 3 - Paciente com carcinoma espinocelular do bordo esquerdo da língua (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).



Figura 4 - Paciente com carcinoma espinocelular do bordo esquerdo da língua (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).



Figura 5 - Paciente com carcinoma espinocelular do bordo vermelho do lábio (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).



Figura 6 - Paciente com carcinoma espinocelular do rebordo gengival com extensão do palato e lábio inferior do 1º quadrante (Fotografia cedida por Professor Doutor Carlos Zagalo).

3. Prevenção

3.1 Detecção precoce e a sua importância

A taxa de mortalidade de pacientes acometidos por carcinoma espinocelular tem-se mantido estável nas últimas décadas devido a vários fatores, principalmente no atraso diagnóstico, que comumente está associado a um diagnóstico tardio e mau prognóstico (Mauceri et al., 2022).

Os dados de sobrevida são fortemente influenciados pelo momento do diagnóstico: mais de 50% dos pacientes com carcinoma espinocelular são diagnosticados em estadio avançado, e a taxa de sobrevida de 5 anos desses pacientes é inferior a 50%, facto que se deve principalmente ao diagnóstico tardio (Mauceri et al., 2022).

Estima-se que cerca de 50% dos pacientes com cancro oral são consultados por um profissional de saúde entre 1/2 meses após a deteção dos sintomas, enquanto cerca de 20% a 30% dos pacientes demoram a procurar ajuda clínica, após 3 meses da deteção dos sintomas (Sh & Kharazifard, 2013).

De facto, um diagnóstico precoce de carcinoma espinocelular desempenha um papel crucial na melhoria do prognóstico de um paciente, pois o período de sobrevida de cinco anos é superior a 90% se diagnosticado precocemente, diminuindo para 5% a 20% para um diagnóstico tardio (estadio III e IV) (Mauceri et al., 2022).

Geralmente, os homens têm o seu diagnóstico de CO mais tardio do que as mulheres, concluindo-se, que os membros do sexo feminino, prestam mais atenção à saúde oral e aos sintomas existentes da cavidade oral (Sh & Kharazifard, 2013).

Uma das razões do referido diagnóstico tardio, frequentemente, acontece devido aos problemas financeiros de muitos pacientes com risco de desenvolver cancro oral. A medicina dentária atualmente, ainda é considerada um obstáculo financeiro impedindo os pacientes de procurarem ajuda, quando os primeiros sintomas se evidenciam. O aumento do acesso aos cuidados de saúde, incluindo consultas pelos médicos dentistas, para

pacientes sem plano de saúde provavelmente permitiria a detecção mais rápida de cancro oral em estadio inicial (Grafton-Clarke et al., 2018).

Outro fator que influencia o atraso na detecção do carcinoma oral é a educação do público. Os profissionais de saúde devem enfatizar a educação aos pacientes sobre a importância de ir a uma consulta médica ou de medicina dentária assim que os primeiros sintomas orais se evidenciam. Podendo assim serem examinados por um médico dentista ou por um médico e consequentemente, o clínico agendar uma consulta antecipada para esses pacientes. Os esforços de educação pública também devem continuar a encorajar os pacientes a evitar comportamentos de alto risco, como uso de tabaco ou álcool (Grafton-Clarke et al., 2018).

Deste modo, um conceito importante para aumentar a consciencialização sobre o cancro oral é a presença do paciente numa consulta de rotina, junto de um médico dentista generalista a cada seis meses e junto de um médico a cada ano (Sh & Kharazifard, 2013).

3.2 Formas de prevenção

Numa primeira abordagem, deve-se intervir de modo a reduzir a incidência da patologia, diminuindo as exposições e alertando indivíduos saudáveis para a alteração de comportamentos de risco (Johnson et al., 2020).

Outro fator que ajudaria na redução do carcinoma oral seria a eliminação bem-sucedida do uso do tabaco e a implementação da vacinação contra o HPV (Johnson et al., 2020).

A instrução a um autoexame realizado entre os intervalos das consultas médicas, pode resultar na detecção precoce das lesões e acelerar o controlo clínico por parte dos profissionais de saúde, antes que os sintomas se desenvolvam. Por exemplo, realizar um exame visual da cavidade oral com um espelho, a cada mês. Facilmente se realizaria e poderia resultar na detecção de algumas lesões (Sh & Kharazifard, 2013).

Outra forma de prevenção, era a instrução dos pacientes a elevar a língua para visualizar o pavimento da cavidade oral, mover a língua para a direita e esquerda da cavidade oral para avaliar as superfícies laterais e puxar as bochechas lateralmente para examinar os vestíbulos, gengiva e mucosa oral (Sh & Kharazifard, 2013).

O autoexame tem o potencial de permitir que os pacientes detetem lesões assintomáticos em estadios iniciais (Sh & Kharazifard, 2013).

4. Diagnóstico

A maioria das patologias orais malignas são diagnosticadas na fase tardia, resultando numa alta taxa de mortalidade para pacientes com cancro oral. Portanto, o diagnóstico precoce não só ajuda a prevenir complicações da doença, mas também a proporcionar um estilo de vida saudável ao paciente (Chamoli et al., 2021).

A cavidade oral, anatomicamente, é a zona superior do trato digestivo, iniciando-se nos lábios e terminando na superfície anterior do istmo das fauces (Omura, 2014).

É revestido por epitélio de células escamosas com glândulas salivares menores intercaladas, podendo ser subdividida em 5 locais: a língua, pavimento da cavidade oral, maxilar/gengiva mandibular, mucosa vestibular (incluindo o trígono retromolar) e palato duro (Omura, 2014).

O carcinoma espinocelular da cavidade oral é uma doença destrutiva com incidência crescente. Sendo geralmente diagnosticado num estadio avançado, o que leva a maus prognósticos de pacientes com este carcinoma (Hsueh et al., 2022).

Quando o diagnóstico não é efetuado precocemente, o risco de ter um estadio avançado de cancro oral é significativamente maior. Na maioria dos casos, o paciente é responsável em grande parte por um diagnóstico tardio, no entanto, o atraso também pode ser resultado de uma abordagem médica incorreta, ao não suspeitar de uma malignidade oral e consequentemente, um mau diagnóstico causará um tratamento inadequado (Abati et al., 2020).

Existem alguns critérios para uma suspeita de alterações orais potencialmente malignas ou de um carcinoma espinocelular, sendo estas, as alterações na textura da superfície, a perda da integridade da superfície, a cor, o tamanho, o desvio de contorno ou a mobilidade de estruturas intraorais ou extraorais (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

Sendo as funções mais importantes da cavidade oral: a mastigação, deglutição, manutenção da competência oral, e articulação da fala é importante salientar qual o tipo de tratamento a adotar. Muitos fatores devem ser levados em consideração e o tratamento deve ser adaptado individualmente às necessidades de cada paciente, a fim de garantir uma boa qualidade de vida, bem como uma sobrevida favorável (Omura, 2014).

4.1 Exame visual e histopatológico

Numa primeira avaliação clínica, é de extrema importância, a realização de uma história clínica e exame clínico, incluindo exame da cavidade oral, função da fala e deglutição e avaliação psicossocial (Machiels et al., 2020).

Esta primeira triagem, ajuda na identificação de características clínicas num paciente assintomático, levando a um diagnóstico mais precoce e consequentemente, a um melhor tratamento (Chamoli et al., 2021).

O exame visual, oral e palpação convencionais de lesões suspeitas constituem um método de triagem para o carcinoma espinocelular (Chamoli et al., 2021).

No entanto, a triagem visual ajuda num diagnóstico precoce, mas pode levar a um subdiagnóstico ou a uma interpretação errada. Para confirmar o carcinoma espinocelular, uma triagem visual é seguida por um diagnóstico histopatológico (biópsia) do tumor (Chamoli et al., 2021).

Um dos indicadores de prognóstico mais úteis para a malignidade é a identificação da severidade da displasia epitelial. Este, só é avaliado com biópsia, que permite uma avaliação e caracterização histológica em leve, moderada ou grave, de acordo com características definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

As biópsias são analisadas histopatologicamente utilizando na maior parte das vezes, coloração de hematoxilina e eosina para identificar as alterações morfológicas no tecido para diagnosticar o tumor. A restrição da abordagem histopatológica é a quantidade de espécimes de biópsia necessários das regiões de tecidos malignos e normais e o resultado esperado pode variar de acordo com as habilidades e conhecimentos do patologista (Chamoli et al., 2021).

4.2 Técnicas histológicas

Várias técnicas de biópsia foram descritas para lesões de pele, como bisturi, *shaving*, *punch*, curetagem e técnica de tesoura (Shanti et al., 2020).

Dentro da cavidade oral propriamente dita, as técnicas de biópsia com bisturi e punção são as recomendadas (Shanti et al., 2020).

As biópsias incisionais geralmente são realizadas com a técnica de punção (3–4 mm) ou bisturi, enquanto as biópsias excisionais são comumente realizadas com o bisturi (de preferência, com o uso de lâmina de bisturi de aço inoxidável nº 15) (Shanti et al., 2020).

Nos casos de suspeita de malignidade, a preservação dos bordos das lesões é importante para a adequada extirpação oncológica. As margens cirúrgicas são o objetivo e a capacidade de visualizar os bordos das lesões, permite que o médico cirurgião maximize a capacidade de obter uma ressecção R0 (extirpação cirúrgica com ressecção microscopicamente negativa da margem) (Shanti et al., 2020).

O objetivo da biópsia é definir uma lesão com base no seu aspeto histopatológico, estabelecer um prognóstico relativamente às lesões malignas ou pré-malignas, facilitar a prescrição de tratamento específico e contribuir para a avaliação da eficácia do tratamento (Chhabra et al., 2015).

O médico dentista deve estar ciente das várias técnicas de biópsia disponíveis para os tecidos orais, bem como dos desafios específicos desses tecidos (Vyas, 2018).

Seja qual for o método utilizado, o objetivo é fornecer uma amostra adequada e representativa para o clínico interpretar, minimizando o desconforto do paciente. Uma amostra inadequada e não representativa é inútil para o clínico ou, mais importante, para o paciente, que ficaria mal assistido por uma repetição desnecessária do procedimento (Vyas, 2018).

Quando se deve realizar uma biópsia?

A biópsia deve ser realizada nas seguintes situações: qualquer lesão que persista por mais de duas semanas sem base etiológica aparente; Toda a lesão inflamatória que não responde ao local de tratamento após 10 a 14 dias, ou seja, após a remoção do irritante local; Alterações hiperqueratósicas persistentes nos tecidos superficiais; Qualquer tumescência persistente, visível ou palpável sob tecido relativamente normal; Alterações inflamatórias de causa desconhecida, que persistem por longos períodos; Lesões que interferem na função local (por exemplo, fibroma); Numa lesão óssea não identificada superficialmente e achados radiográficos (Rao et al., 2020).

A biópsia, igualmente, deve ser realizada nas lesões que apresentem características de malignidade, tais como: eritroplasia (a lesão é totalmente vermelha ou tem uma aparência de vermelho e branco), lesão ulcerada, lesão que persistiu por mais de 2 semanas, lesão que apresenta um crescimento rápido, uma hemorragia da lesão em manipulação suave e o tecido circundante serem firmes ao toque (Rao et al., 2020).

Este método também é importante para a determinação de lesões que não respondem prontamente à terapia conservadora e simples, para estabelecer o diagnóstico quando houver suspeita de neoplasia e para determinar a natureza de todos os tecidos anormais removidos da cavidade oral, incluindo cistos e granulomas (Vyas, 2018).

Não há contra-indicação absoluta para a realização de uma biópsia. As contra-indicações relativas são as seguintes: Leucoedema, linha alba, toros, exostose; A saúde geral do paciente estar comprometida, incluindo paciente em terapia anticoagulante; Se é localizado na proximidade das lesões a estruturas vasculares, neurais ou ductais anatómicas vitais e lesões em áreas de difícil acesso cirúrgico; Pré ou pós radioterapia imediata (Vyas, 2018).

Biópsia Incisional

A biópsia incisional é considerada o *gold standard* para a detecção de lesões orais pré-malignas e malignas, que consiste na remoção de uma amostra representativa da lesão e tecido adjacente normal para o diagnóstico definitivo antes do tratamento (Chhabra et al., 2015).

Neste tipo de biópsia, uma amostra representativa do tecido é cuidadosamente escolhida para o diagnóstico seletivo. A biópsia incisional é relativamente precisa, pois não se aplica a toda a lesão (Vyas, 2018).

Esta técnica incisional é usada em situações em que não é possível remover toda a lesão, como o líquen plano ou uma mancha branca difusa. Além disso, a técnica é preferida nos casos em que o diagnóstico clínico não é conclusivo (Vyas, 2018).

O local da biópsia deve ser selecionado em uma área que mostre alterações teciduais máximas. O tecido necrótico deve ser evitado, uma vez que, é inútil para o diagnóstico. O material deve ser retirado do bordo da lesão para incluir tecido normal. Deve-se tomar cuidado para incluir uma quantidade adequada de tecido anormal. É mais benéfico, realizar uma biópsia profunda e estreita, em vez de uma ampla e rasa, porque as alterações superficiais podem ser diferentes das alterações localizadas nas zonas mais profundas do tecido (Vyas, 2018).

Todas as amostras de biópsia são recolhidas e enviadas para laboratórios para exames complementares pela anatomia patológica. Usando técnicas microscópicas, os especialistas diferenciam os vários tipos de células cancerígenas com base nas modificações estruturais. Normalmente, vários tipos de agentes de coloração específicos são aplicados às amostras para identificar e categorizar os tipos de células cancerígenas. Embora a biópsia seja considerada o *gold-standard* para o diagnóstico de cancro, é invasiva e dolorosa (Vyas, 2018).

As vantagens do uso deste recurso, baseia-se na identificação de uma lesão suspeita. Uma biópsia convencional com um bisturi ou uma pequena pinça de biópsia continua a ser o melhor e mais preciso método a ser utilizado (Chhabra et al., 2015).

Contudo, apresenta desvantagens sendo estas: A hemorragia associada ao procedimento, a possibilidade da formação de um hematoma, ou uma bolsa de sangue, podendo acumular-se no local da biópsia, tornando-se desconfortável. Porém, após uma semana de duração, poder-se-á resolver (Chhabra et al., 2015).

Biópsia Excisional

Na biópsia excisional, toda a lesão é retirada quando o procedimento cirúrgico é realizado. Um perímetro de tecido normal ao redor da lesão também é excisado para garantir a remoção total (Vyas, 2018).

Tem como princípio remover toda a lesão, juntamente com 2 a 3 milímetros de tecido com aparência normal (Vyas, 2018).

A biópsia excisional é indicada para qualquer lesão, que possa ser completamente removida sem mutilar o paciente, e nas lesões vasculares pigmentadas e pequenas, devendo ser removidas na sua totalidade (Vyas, 2018).

Biópsia por Punção

Pode ser uma biópsia incisional ou excisional, mas geralmente é uma variante de uma biópsia incisional. O seu procedimento faz-se através de uma pinça especial (do tipo punção) para a remoção de uma parte da lesão. Neste método, o instrumento cirúrgico extrai pequenos segmentos de tecido de uma lesão inacessível ou de uma grande lesão em que a excisão é contra-indicada. Com este instrumento, é frequente acontecer a distorção da lesão, sendo por este motivo, rara a sua utilização na cavidade oral (Vyas, 2018).

Biópsia por Curetagem

Este método é utilizado principalmente para lesões intraósseas e lesões celulares friáveis, em que, apenas pequenas quantidades de material da superfície da mucosa são necessárias para avaliação. Os tecidos extremamente pequenos são centrifugados e os segmentos sedimentares são colocados em meio de ágar e posteriormente, seccionados em blocos de tecido. Pode ser usado com sucesso, em lesões como queratose actínica, carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular e verrugas, não sendo útil para dermatoses inflamatórias e lesões pigmentadas (Vyas, 2018).

Citologia por punção aspirativa com agulha fina

A punção aspirativa com agulha fina é amplamente aceita como uma ferramenta de diagnóstico inicial para quase todas as lesões corporais, benignas ou malignas (Joudeh et al., 2016).

É realizado com agulhas de calibre 22 a 27 e fornece uma amostra para exame citológico (Joudeh et al., 2016).

É um procedimento simples, seguro e relativamente não invasivo com complicações insignificantes (Joudeh et al., 2016).

A precisão diagnóstica deste método, pode variar dependendo das competências e experiência do profissional de saúde. Em alguns casos, a quantidade de tecido obtido pode não ser suficiente para preparar uma amostra, impedindo o patologista de realizar os testes auxiliares de diagnóstico necessários para um diagnóstico preciso (Joudeh et al., 2016).

Biópsia por punção aspirativa com agulha grossa

A biópsia por punção aspirativa com agulha grossa é uma técnica bastante semelhante à de punção aspirativa com agulha fina, diferindo no calibre, sendo a de agulha grossa de calibre maior, alterando de calibre 14 para calibre 20 (diâmetro externo de 2,1 a 0,91 mm). Por ter um calibre superior, fornece fragmentos maiores de tecido intacto, consequentemente dando uma maior especificidade e precisão diagnóstica (VanderLaan, 2016).

O calibre da agulha e a espessura da parede da agulha ditam o diâmetro máximo de qualquer fragmento de tecido obtido (VanderLaan, 2016).

Biópsia por escova

Na biópsia por escova, as células transepiteliais da lesão oral são obtidas por uma raspagem da mucosa superficial. Este método é simples, indolor, feito em consultório, eficiente e sem riscos para o rastreio do CO. É útil na identificação de qualquer lesão suspeita, que inclui pequenas lesões orais vermelhas e brancas, para descartar quaisquer características displásicas (Gupta et al., 2014).

Este método tem uma sensibilidade e especificidade em torno de 90% em comparação com outras técnicas de biópsia. Esta técnica foi acoplada a microscópios portáteis baseados em *tablet* para detecção digital de anormalidades em tecidos corados (“Oral Cancer Diagnosis and Perspectives in India,” 2020).

4.3 Técnicas citológicas

Embora a biópsia com o bisturi, seja considerada o *gold-standard* para o diagnóstico definitivo de lesões malignas, o teste citológico tem sido comercializado como um método minimamente invasivo para ser usado como uma ferramenta adjuvante para a triagem e detecção precoce do cancro oral (Shanti et al., 2020).

A citopatologia é o estudo microscópico de amostras de células recolhidas da região superficial da mucosa (através de esfregaços) ou de locais internos por aspiração com agulha fina. Podem existir duas técnicas citológicas: a citologia esfoliativa, que consiste no estudo de células que se desprendem (natural ou artificialmente) da mucosa oral, e a citologia baseada em líquido, em que o instrumento de amostragem é introduzido num meio líquido, sendo imediatamente fixado e evitando a degeneração da amostra exposto ao meio ambiente (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

A Citologia Aspirativa por Agulha Fina tem sido uma ferramenta valiosa no diagnóstico de tumores localizados na glândula salivar. A CAAF é rápida, segura, simples, minimamente invasiva e pode ser feita uma nova aspiração, se necessário (Chamoli et al., 2021).

Durante o procedimento, o clínico faz 10 a 20 rotações utilizando uma escova especializada para recolher amostras de células transepiteliais, não requerendo anestesia local na região por onde é realizado o teste. Essas amostras fixadas numa lâmina de vidro são enviadas a um laboratório para coloração, digitalização e análise com base num sistema de imagem baseado em computador para classificar as células com base no grau de morfologia anormal (Shanti et al., 2020).

Por fim, um citopatologista interpreta os resultados e relata como negativo/benigno; Positivo (definido como a evidência de displasia epitelial ou carcinoma); Atípico (definido como alterações epiteliais anormais, o que significa, apresentar um diagnóstico incerto). Para todos os casos positivos ou atípicos, uma biópsia com bisturi é recomendada para um diagnóstico definitivo (Shanti et al., 2020).

A Citologia Esfoliativa baseia-se na fisiologia epitelial, sendo uma técnica de diagnóstico simples e não invasiva, para a detecção precoce da malignidade oral. As forças coesivas celulares são reduzidas pela presença da doença benigna ou pelas formações das células epiteliais malignas, levando à esfoliação. As células esfoliadas, posteriormente, são recolhidas para um exame microscópico. A citologia esfoliativa oral é uma técnica fácil para o paciente e adequada para a detecção preliminar do CO (Sahu et al., 2019).

Neste procedimento, em primeiro lugar, toda a superfície da lesão é limpa, sendo removido todos os detritos e mucinas, etc. De seguida, faz-se uma raspagem suave da superfície da lesão com uma espátula de cimento metálico ou uma lâmina de língua humedecida, várias vezes. Assim os materiais presentes na superfície da lesão ficam aderidos no instrumento. O material recolhido é distribuído uniformemente sobre uma lâmina microscópica e é fixado imediatamente com álcool 95%. A lâmina é seca e corada por um corante chamado mancha de papanicolau (Sahu et al., 2019).

Esta técnica concentra-se nas características morfológicas e na coloração da célula individual, o que requer citopatologistas qualificados. Apesar de apresentar vantagens, este método não é específico e preciso. Nesta conformidade, é usado principalmente para revisão periódica de lesões pré-malignas, seleção de locais adequados para biópsia em grandes lesões e também em triagem populacional em larga escala (“Oral Cancer Diagnosis and Perspectives in India,” 2020).

4.4 Sistemas de detecção à base de luz

Os métodos de imagem têm sido uma ferramenta fundamental para o diagnóstico não invasivo e detecção precoce do CO (Mendonca et al., 2022).

Atualmente, o exame visual direto da cavidade oral é o método mais comum utilizado para a triagem e vigilância de lesões da mucosa oral, no entanto, diagnósticos incorretos são comuns devido às múltiplas variações observadas na mucosa normal, lesões orais benignas e neoplásicas (Mendonca et al., 2022).

Técnicas de fluorescência

Técnicas de imagem convencionais têm sido propostas para auxiliar no diagnóstico e tratamento do carcinoma espinocelular, incluindo tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e ecografia. No entanto, a aplicabilidade destas técnicas de imagem é limitada no carcinoma espinocelular devido ao seu custo, falta de resolução e especificidade de imagem necessárias. Os processos celulares que ocorrem na carcinogénese num estadio inicial podem não ser detetados, razão pela qual, não são os mais indicados (Vonk et al., 2020).

Novas técnicas de imagem, como a imagem de fluorescência, podem ser destacadas para o diagnóstico e tratamento do carcinoma espinocelular, fornecendo informações em tempo real com alta resolução e sensibilidade de imagem, auxiliando assim a tomada de decisão clínica (Hussain & Nguyen, 2014).

A imagem de fluorescência para a segmentação de células cancerígenas utiliza uma variedade de tecnologias de imagem ótica para melhorar a detecção de neoplasia precoce com base em marcadores moleculares específicos para o cancro (Tipirneni et al., 2017).

Estas imagens óticas, têm o potencial de melhorar na detecção precoce do CO e os seus precursores. Estes sistemas de imagem registam a distribuição espacial da fluorescência do tecido em combinações específicas de comprimento de onda de excitação/emissão, podendo ser usados para pesquisar grandes áreas da mucosa da

cavidade oral, com o propósito de detetar de forma não invasiva as alterações precoces associadas a esta patologia, em tempo real. (Kossatz et al., 2016).

Técnicas de autofluorescência

A técnica de imagem por autofluorescência pode fornecer informações adicionais sobre a natureza da lesão, contribuindo para o diagnóstico e ajudando a discernir lesões que justifiquem a biópsia (Scheer et al., 2015).

Esta técnica utiliza o aumento ou a perda de fluoróforos intrínsecos para gerar o contraste. Normalmente, as lesões (pré) malignas estão associadas a uma perda de autofluorescência em comparação com a mucosa oral benigna e aparecem de forma escurecida durante a imagem (Vonk et al., 2020).

Quando excitados com luz de comprimentos de onda específicos, os tecidos produzem autofluorescência, devido a vários fluoróforos endógenos, incluindo colágeno, elastina, queratina, adenina dinucleotídeo (FAD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) (Abati et al., 2020).

O cancro causa a perda da fluorescência verde, fazendo com que a mucosa pareça mais escura, enquanto a mucosa normal geralmente apresenta fluorescência verde-clara, devido à interrupção na distribuição dos elementos responsáveis pela autofluorescência nos tecidos saudáveis (Abati et al., 2020).

No entanto, este método é considerado limitado para um diagnóstico clínico definitivo, devido à sua baixa especificidade, visto que, muitas lesões benignas também apresentam perda de autofluorescência (Amirchaghmaghi et al., 2018).

4.5 Coloração vital

São técnicas que utilizam uma gama de pigmentos com tendência à concentração de células com alta taxa reprodutiva, como células neoplásicas, indicando as áreas mais adequadas para praticar biópsias (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

Esta técnica contribui para a detecção precoce do cancro, sendo exemplos de colorações vitais: azul de toluidina, azul de metileno, iodo de lugol, ácido acético a 5% e rosa bengala (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

Coloração azul de toluidina

A coloração com azul de toluidina é uma técnica simples, pouco dispendiosa e não invasiva utilizada para auxiliar no diagnóstico de lesões malignas e pré-malignas da cavidade oral. O azul de toluidina é um corante metacromático catiónico que cora as áreas do epitélio displásico, tornando-as azuis royal (Abati et al., 2020).

Esta coloração vital com azul de toluidina é o método mais utilizado para a detecção precoce do carcinoma espinocelular da cavidade oral (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

Tem sido usado como um corante vital para destacar lesões orais potencialmente malignas e pode identificar lesões precoces, que podem passar despercebidas no exame clínico. Além disso, pode delinear toda a extensão do epitélio displásico ou carcinoma antes das excisões (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

A sua aplicação é bastante fácil e rápida: Uma solução aquosa a 1% é aplicada por trinta segundos na área da lesão suspeita, após a aplicação de ácido acético a 1% para remover a película salivar e bacteriana, posteriormente o padrão de coloração é então avaliado (Abati et al., 2020).

A técnica de aplicação geralmente envolve enxaguar a cavidade oral, duas vezes com água por 20 segundos para remover os detritos. O ácido acético a 1% é aplicado por 20 segundos para remover a saliva. De seguida aplica-se o azul de toluidina a 1% por 20 segundos com um cotonete, quando é observada uma lesão da mucosa, e senão, existe evidência óbvia da lesão, deve-se apenas enxaguar (Chhabra et al., 2015).

Novamente, a aplicação de 2 lavagens com 1% de ácido acético perfaz a redução da extensão da mancha retida mecanicamente. Por fim, a cavidade oral deve ser enxaguada com água. A interpretação é baseada na cor: Uma coloração azul escura é considerada positiva, uma coloração azul clara é duvidosa e quando nenhuma cor é observada, é interpretado como negativo (Chhabra et al., 2015).

O mecanismo pelo qual o azul de toluidina se liga a células de risco elevado e malignas não é completamente compreendido. Algumas hipóteses, incluem a afinidade para com ácidos nucleicos, o que resulta na ligação a células com grandes quantidades de ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA), com tendência para se ligarem a mucopolissacarídeos sulfatados (Abati et al., 2020).

A combinação dos resultados da coloração com azul de toluidina, mais as informações do exame clínico pode aumentar a sensibilidade para 100%, principalmente para lesões malignas, enquanto a sua sensibilidade para lesões pré-malignas permanece menor (Abati et al., 2020).

É um método simples, rápido, pouco dispendioso e menos sensível à técnica que pode ser usado para triagem em massa de CO, especialmente para um número de pacientes elevado. Em pacientes que não desejam submeter-se a uma biópsia incisional, o azul de toluidina juntamente com o exame clínico pode ser aconselhado (Chhabra et al., 2015).

A coloração azul de toluidina pode fornecer informações sobre as margens da lesão, acelerar a decisão da biópsia, orientar a seleção do local da biópsia e o tratamento de lesões orais pré-malignas e malignas. Estudos demonstraram que o azul de toluidina tem alta sensibilidade na deteção de lesões orais malignas, sendo os valores variáveis entre 84% a 100% (Chhabra et al., 2015).

Incluem o risco de obter uma reação falso-negativa caso o paciente não seja acompanhado adequadamente. A ligação do azul de toluidina aos ácidos nucleicos também pode ocorrer em ulcerações da mucosa, tecido de granulação e em lesões inflamatórias que podem contribuir para resultados falsos positivos. O azul de toluidina é perigoso se ingerido e demonstrou ter toxicidade para fibroblastos (Chhabra et al., 2015).

Coloração de azul de metileno

Outro tipo de coloração vital que também tem sido utilizado como um teste de diagnóstico para a detecção do CO é o azul de metileno. Esta coloração, cora células com características acidófilas, conseguindo penetrar em células com aumento anormal de ácido nucleico, resultando em diferentes absorções entre as células normais e células altamente displásicas/malignas (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

O mecanismo exato para a captação do corante azul de metileno nas células epiteliais ainda não está muito bem definido, porém este corante, apresenta uma estrutura química parecida e exibe propriedades físico-químicas semelhantes ao azul de toluidina, tendo na sua constituição propriedades acidófilas, podendo penetrar nas células com aumento anormal do ácido nucleico, resultando numa captação diferente entre células normais e células altamente displásicas/malignas (Chhabra et al., 2015).

Considerando a sua baixa toxicidade e o facto de ser menos dispendiosa que o azul de toluidina, a coloração de azul de metileno, numa primeira triagem, aos pacientes de alto risco, pode ser utilizada em detrimento da coloração de azul de toluidina (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

Como vantagens, apresenta menos toxicidade para o organismo humano em comparação com o azul de toluidina e apresenta baixo custo. Além disso é um corante comumente usado que ajuda na identificação da vida microscópica com o contraste em cores brilhantes (Chhabra et al., 2015).

Como desvantagem, a aplicação deste material na detecção de lesões orais ainda não é muito aprofundada em estudos científicos e o mecanismo exato de captação do corante azul de metileno nas células epiteliais ainda não está muito claro (Chhabra et al., 2015).

Coloração com Iodo de Lugol

A coloração de Iodo de Lugol tem afinidade com o glicogénio existente nas células epiteliais. As células que contêm mais glicogénio vão reter mais corante do que aquelas com menor teor. As células de um carcinoma espinocelular apresentam menos glicogénio, logo a reação com o lugol não se produz ou a sua evidência é bastante fraca (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

4.6 Endoscopia de Contacto

A endoscopia de contacto é uma técnica minimamente invasiva, que permite a observação em tempo real e *in situ*, do padrão microvascular e da arquitetura celular das camadas superficiais da mucosa oral (Dowthwaite et al., 2014).

O endoscópio, é introduzido e mantido em contacto com a mucosa produzindo imagens ampliadas, sendo permitido um exame de áreas maiores do que seria viável com uma biópsia ou excisão. Para a realização das imagens a mucosa necessita de ser corada com azul de metileno, para fornecer contraste entre os núcleos celulares e o citoplasma, penetrando apenas superficialmente na mucosa (Dowthwaite et al., 2014).

Esta técnica para além de poder ser útil para melhorar a precisão de biópsias direccionadas, também evita a possibilidade de dano ou alteração na estrutura celular durante o processo de amostragem e preparação de tecidos (Dowthwaite et al., 2014).

4.7 Alterações genéticas

A maioria dos agentes carcinogênicos da cavidade oral são agentes mutagênicos que podem causar alterações na estrutura genética e cromossômica por meio de mutações pontuais, deleções, inserções e rearranjos. Essas alterações genéticas podem ser usadas como alvos para a detecção de células tumorais nas amostras clínicas (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

As mutações do gene supressor de tumor p53 são as alterações genéticas mais frequentes no carcinoma espinocelular da cavidade oral. As mutações do p53 podem ser um indicador importante, precoce ou tardio na progressão do tumor. Foi demonstrado o potencial de aplicação clínica da citologia oral para detetar o carcinoma. A transcrição elevada do gene p53 mutante, contribui para os níveis elevados da proteína mutante nas células tumorais e resulta no acumular dessa proteína no núcleo que pode ser detetado imuno-histoquimicamente (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

A aneuploidia é outra alteração genética que se refere à mudança do número cromossômico (resultado do desequilíbrio de genes). Podendo assim, haver ganho de genes promotores de tumor ou formação de genes de fusão. A aneuploidia é observada em 20% a 92% da displasia oral (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

A fibrose submucosa oral (FSO) é uma doença crônica, inflamatória que afeta a mucosa orofaríngea, sendo uma condição oral potencialmente maligna. Estima-se que aproximadamente 7% a 14% dos pacientes com FSO, especialmente aqueles com hiperqueratose, displasia ou queratinização, possam progredir para um carcinoma espinocelular da cavidade oral (Xie et al., 2022).

A mastigação de noz de areca é a principal etiologia para a ocorrência de OSF e posteriormente, para a sua transformação maligna. O ativador proteassômico 28 gama (PA28 γ) desempenha um papel crucial nos processos de ciclo celular, proliferação celular e antiapoptose, que estão envolvidos na ocorrência e desenvolvimento de tumores (Xie et al., 2022).

Num estudo de Xie, identificou-se que os níveis da expressão do PA28 γ estavam aumentados nas lesões pré-cancerígenas, incluindo a leucoplasia, líquen plano e nos tecidos que apresentem o carcinoma espinocelular da cavidade oral com mau prognóstico (Xie et al., 2022).

Por fim, conclui-se que o PA28 γ pode contribuir para a progressão da fibrose submucosa oral, aumentando a migração e invasão de células tumorais e está associado ao mau prognóstico do carcinoma espinocelular da cavidade oral (Xie et al., 2022).

4.8 Técnicas de imagem

De todas as técnicas de imagem disponíveis, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são os meios mais utilizados e confiáveis para a classificação de tumores de cabeça e pescoço de acordo com o sistema internacional de classificação de tumores malignos, oferecendo informações sobre a extensão da lesão, infiltração de grandes vasos e metástases linfáticas cervicais (Sarrión Pérez et al., 2015).

As técnicas de diagnóstico por imagem são divididas em técnicas radiográficas, tais como: ortopantomografias, *Cone Beam Computer Tomography* (CBCT), TC, RM, ultrassonografia e tomografia por emissão de pósitrons (PET) (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

Os médicos dentistas devem solicitar rotineiramente radiografias simples aos dentes ou panorâmicas. Estas localizações são importantes, pois podem sugerir lesões malignas (Pałasz et al., 2017).

Os aspetos característicos das lesões malignas em radiografias incluem a atrofia da lâmina cortical e defeitos osteolíticos. Nos estadios mais avançados, as cristas dos defeitos ósseos tornam-se pontiagudas e os dentes perdem o seu suporte ósseo no local da infiltração (Pałasz et al., 2017).

Nas radiografias panorâmicas, os envoltimentos dos ossos da face não podem ser avaliados, visto que quando a perda de tecido ósseo é superior a 30%, a radio lucidez

umenta significativamente. A radiografia simples não é útil na avaliação dos tecidos moles (Pałasz et al., 2017).

A TC é útil para a detecção dos tumores primários, bem como a sua infiltração óssea local. Durante a prática de utilização, deve existir especial atenção às pequenas lesões e com alto grau de diferenciação (baixa malignidade), uma vez que o realce pelo meio de contraste pode ser escasso. No entanto, as lesões com baixo grau de diferenciação podem ser facilmente distinguidas do tecido circundante. A TC com contraste pode determinar com precisão as metástases ganglionares, que inicialmente podem parecer normais apesar da presença de micrometástases detetadas em estudos microscópicos (Pałasz et al., 2017).

O CBCT é uma alternativa à imagem convencional da TC, visto que, o CBCT capta a imagem em apenas uma exposição e requer menos tempo, produzindo menor dosagem de radiação ao paciente e gera imagens com maior resolução do que TC (Sliker et al., 2022).

O CBCT é mais preciso do que a radiografia panorâmica, sendo comparável à ressonância magnética e tomografia computadorizada. Além disso, o CBCT é cada vez mais utilizado pelos médicos dentistas na prática clínica diária, o que pode resultar em uma melhor detecção de CO. No entanto, o CBCT exibe limitações, por apresentar uma má avaliação dos tecidos moles. (Pałasz et al., 2017)

A PET é um procedimento utilizado para procurar o local do tumor primário quando as metástases são encontradas mais cedo (carcinoma de primário desconhecido). Este método também é usado rotineiramente para detetar metástases distantes de tumores primários conhecidos, sendo mais um método importante na avaliação da recorrência subclínica do CO (Pałasz et al., 2017).

Por fim, a ecografia é um método benéfico por ser rápido, barato e minimamente invasivo, com uma excelente resolução espacial (Smiley et al., 2019).

É um método simples para avaliar as massas parótidas, submandibulares e sublinguais superficiais, sem o uso de radiação ionizante. Utilizada para a distinção de massas intraglandulares de extraglandulares (Bell et al., 2017).

Esta ecografia permite a visualização de estruturas anatómicas mais complicadas. É um complemento útil para um diagnóstico pré-cirúrgico do tumor (Smiley et al., 2019).

4.9 Outras técnicas – Onco-chips

Atualmente, os biomarcadores do CO são considerados inadequados e as moléculas inflamatórias podem apresentar baixa especificidade. Além disto, a detecção de lesões pré-cancerígenas não é realizada em ambientes clínicos (Zoupanou et al., 2021).

O tumor é geralmente diagnosticado em estadio avançado, em que a cirurgia e a quimioterapia altamente invasivas são necessárias, comprometendo fortemente a qualidade de vida e a sobrevida (Zoupanou et al., 2021).

Onco-chip é um conceito recente que consiste em diversos marcadores de diagnóstico de cancro de cabeça e pescoço, que podem ser usados para diagnosticar o carcinoma. Consistem num aglomerado completo de pequenas células nas quais são introduzidos genes potencialmente cancerígenos. O tratamento de células com produtos químicos terapêuticos demonstrou produzir alterações específicas na expressão genética. É uma técnica que está em desenvolvimento, mas que é potencialmente importante e promissora (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

As presenças destes biomarcadores permitem que as tecnologias menos invasivas analisem biomarcadores tumorais em apenas uma etapa. Este método é muito promissor para o diagnóstico, a terapêutica, a monitorização e o prognóstico de pacientes, sem exigir a aquisição invasiva de amostras (Tadimety et al., 2018).

Num estudo, os investigadores desenvolveram um projeto chamado *SMILE (SAW-MIP Integrated Device for Oral Cancer Early Detection)*, com um dispositivo de baixo custo, para a detecção do carcinoma espinocelular da cavidade oral, com características de elevada sensibilidade e de fácil utilização (Zoupanou et al., 2021).

Neste estudo, foram desenvolvidos dois dispositivos, um dispositivo desenvolvido com microcanais de dois níveis e outro desenvolvido para o bioreconhecimento de células tumorais. Os dois dispositivos são constituídos por duas partes para a realização de uma plataforma que inclui preparação de amostras e biodetecção (Zoupanou et al., 2021).

O anticorpo AntiEpCAM foi escolhido para diferenciar as células cancerígenas das não cancerígenas numa solução obtida pela união de células derivadas de CO com células derivadas de sangue, imitando assim a presença de células tumorais em amostras de sangue. Este anticorpo pode ser substituído por qualquer outro para a identificação de diferentes tipos de células ou vesículas extracelulares (microvesículas/exossomas), a fim de obter uma biópsia líquida de outros fluidos biológicos, como a saliva ou a urina. A validade dos ensaios foi confirmada pelo uso de lâmpadas fluorescentes, que por sua vez identificaram a micromistura de nanopartículas e a ligação seletiva de células tumorais numa amostra de células normais e cancerígenas. Este estudo foi realizado totalmente através da técnica on-chip (Zoupanou et al., 2021).

Assim, ficou demonstrado um avanço em relação à literatura atual, pois foram obtidos resultados desejados sem o uso de métodos complexos. A investigação de células tumorais como biomarcadores precoces de cancro é um dos temas mais promissores, relativamente à biópsia líquida, sendo uma técnica que está a ser explorada, por o seu fácil uso, que pode trazer boas práticas no diagnóstico precoce (Zoupanou et al., 2021).

5. Exame objetivo e autoexame

O diagnóstico oral é dos aspetos mais importantes na prática de medicina dentária. Lamentavelmente, é muitas vezes negligenciada por parte dos médicos dentistas, tendo como consequência uma terapêutica tardia, incorreta e ineficaz (Hashimoto Barao et al., 2016).

No exame objetivo, o profissional de saúde deve começar por remover qualquer dispositivo, seja este, prótese (total, parcial, entre outros.) ou qualquer aparelho que o paciente apresente durante o exame. Seguidamente, deve fazer uma observação visual da face, pescoço, lábios e cavidade oral (Hashimoto Barao et al., 2016).

De seguida, é importante que haja uma palpação bimanual da região submandibular, submentoniana, cervical, auricular, da parótida e do occipital (figura 7) (Hashimoto Barao et al., 2016).

O médico ou médico dentista deve também fazer a palpação do lábio superior (mucosa seca e pele adjacente), lábio inferior (mucosa seca e pele adjacente), da mucosa do vestibulo labial superior e inferior e, por fim, das comissuras e mucosa jugal (Hashimoto Barao et al., 2016).

Na região intraoral (figura 8), solicitar ao paciente que estenda a língua para que o clínico consiga realizar a inspeção visual e a palpação na região do bordo direito e esquerdo da mesma, face ventral e pavimento da língua (Hashimoto Barao et al., 2016).

Por fim, deve ser examinado a localização do palato duro, palato mole e a região do dorso orofaríngeo (Hashimoto Barao et al., 2016).



Figura 7 - Sequência do exame de palpação (Fotografia cedida por Dr. Rosa Santos)

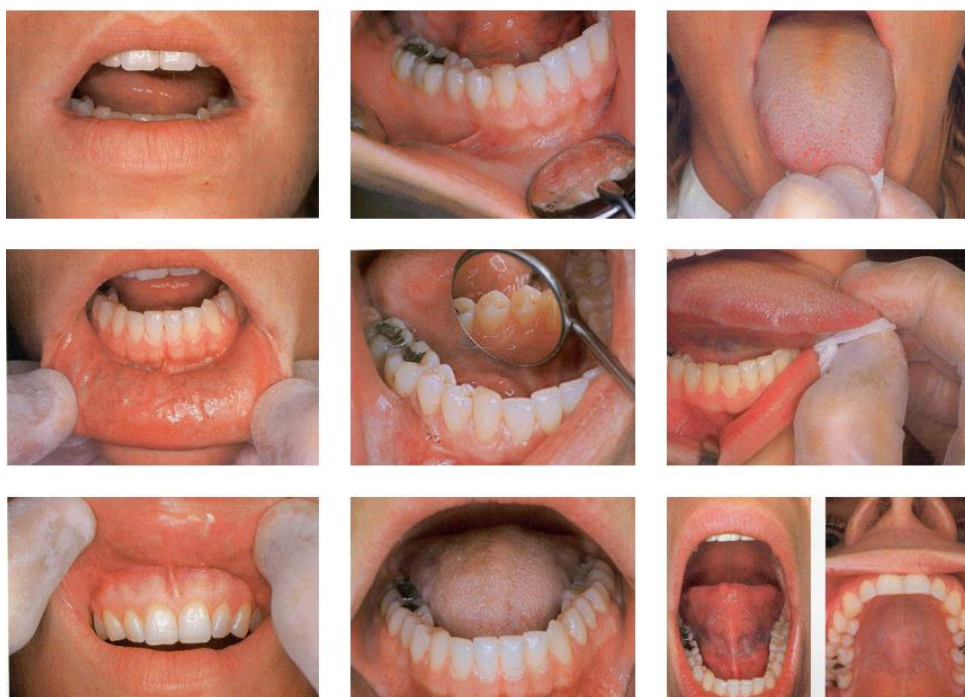


Figura 8 - Sequência do exame objetivo da cavidade oral (Fotografia cedida por Dr. Rosa Santos)

6. Papel do médico dentista na detecção precoce do carcinoma

A medicina dentária exerce um crucial e significativo papel na detecção precoce deste carcinoma, visto que, o médico dentista é o profissional de saúde que detém, frequentemente, o primeiro e mais próximo contacto com a cavidade oral, estando o referido clínico, em posição privilegiada para a detecção precoce do carcinoma espinocelular da cavidade oral (Raman & Gayathri, 2019).

O CO é uma doença potencialmente fatal, que pode ser prevenida com o diagnóstico precoce. (Raman & Gayathri, 2019)

O médico dentista tem uma ação fundamental no que concerne ao diagnóstico deste género de carcinomas, visando melhorar a sobrevida e a qualidade de vida destes doentes. Portanto, estes profissionais de saúde, devem estar informados quanto às várias apresentações clínicas e imagens radiográficas que o referido tumor pode apresentar (Raman & Gayathri, 2019).

É um dever do médico dentista alertar sobre os fatores de risco e a saúde oral dos seus pacientes. Desta forma, o clínico deve demonstrar de forma simples, rápida, clara e objetiva como realizar o autoexame aos seus pacientes, durante a consulta de medicina dentária (Raman & Gayathri, 2019).

O médico dentista tem também a responsabilidade acrescida de seguir o acompanhamento próximo dos seus pacientes, aquando os mesmos são submetidos aos tratamentos do carcinoma (Raman & Gayathri, 2019).

7. Follow-up

Os pacientes devem ser acompanhados de perto para detetar a recorrência loco regional precoce, no desenvolvimento de um novo cancro primário e para monitorizar as toxicidades do tratamento a longo prazo. Portanto, o acompanhamento deve incluir uma equipa multidisciplinar (Machiels et al., 2020).

Este acompanhamento também deve incluir reabilitação funcional e consultas de psicologia (Brands et al., 2018).

O acompanhamento não só leva a uma diminuição da morbilidade específica do CO, como uma melhor sobrevida (Brands et al., 2018).

O risco de recidiva da doença é estimado ser entre 40% e 60% para os pacientes com uma doença estadio avançado, com a maioria das recorrências ocorrendo nos primeiros 2 anos após o diagnóstico primário. A incidência de segundas recorrências é de 2% e 4% ao ano e permanece relativamente constante ao longo do tempo (Machiels et al., 2020).

O acompanhamento clínico, incluindo exame de cabeça e pescoço por endoscopia flexível, deve ser realizada a cada 2/3 meses durante os primeiros dois anos e a cada seis meses para os seguintes 3/5 anos. Após os 5 anos, este exame deverá ser realizado anualmente. Para doença em estadio avançado, a radiografia de cabeça e pescoço é recomendada três meses após o tratamento primário. Para pacientes tratados com radioterapia, recomenda-se o uso diário de flúor durante os hábitos de higiene oral, realizando ainda, uma avaliação no consultório do médico dentista a cada 6 meses. É de igual forma importante, realizar anualmente um exame à dosagem da hormona tireoestimulante (TSH) (Machiels et al., 2020).

III. CONCLUSÃO

O cancro oral é considerado um problema de saúde pública mundial, sendo o carcinoma espinocelular a neoplasia mais comum.

O desconhecimento, falta de recursos dos profissionais de saúde e o receio e preconceito por parte dos doentes, favorecem o diagnóstico tardio deste carcinoma, tornando, conseqüentemente, pior o seu prognóstico. Portanto, é vital diagnosticar precocemente e definir quais os métodos a aplicar atualmente.

Este tipo de cancro pode ser detetado, simplesmente com a visualização da cavidade oral, tendo o médico ou médico dentista um papel fundamental na deteção do mesmo. Estes profissionais de saúde devem possuir um conhecimento abrangente do que é esta neoplasia, possuindo também as competências necessárias para um correto diagnóstico.

É fundamental, os profissionais de saúde estarem informados e habilitados, sobre quais as técnicas que contribuem para um diagnóstico do carcinoma da cavidade oral, tais como: Coloração vital; sistemas de deteção à base de luz; técnicas histológicas; técnicas citológicas; alterações genéticas; técnicas de imagem, entre outras.

Não menos importante, salientar a importância, do paciente realizar o autoexame e frequentar as consultas regulares ao médico dentista, que juntamente com o exame objetivo e rigoroso executado pelo clínico, aumentam a possibilidade de um diagnóstico precoce.

O clínico deve educar os seus pacientes, de forma simples, clara e objetiva como realizar o autoexame. Durante a consulta, o profissional de saúde, deve também realizar o referido exame.

Efetivamente, o papel médico dentista não se cinge ao diagnóstico precoce e prevenção do carcinoma espinocelular da cavidade oral. Deve ainda, fazer um acompanhamento apertado dos pacientes, sempre com o propósito, de detetar uma possível recorrência, ou o desenvolvimento de um novo cancro primário, da cavidade oral.

A falta de conhecimento e consciencialização por parte dos médicos dentistas (no diagnóstico precoce), e principalmente o medo e o preconceito dos pacientes, aquando são deparados com os primeiros sinais e sintomas da doença, são indubitavelmente, uma das principais causas, do diagnóstico tardio e por conseguinte, do aumento da taxa de insucesso no tratamento do carcinoma espinocelular da cavidade oral.

Após a finalização desta dissertação escarpelizada, conclui-se que a medicina dentária é uma especialidade médica imprescindível, no que concerne ao diagnóstico do carcinoma da cavidade oral, sendo de extrema importância a incrementação da etiologia e metodologia diagnóstica do carcinoma espinocelular da cavidade oral junto dos médicos dentistas.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abadeh, A., Ali, A. A., Bradley, G., & Magalhaes, M. A. (2019). Increase in detection of oral cancer and precursor lesions by dentists. *The Journal of the American Dental Association*, 150(6), 531–539. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.01.026>
- Abati, S., Bramati, C., Bondi, S., Lissoni, A., & Trimarchi, M. (2020). Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24), 9160. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249160>
- Ahmed, S., Jayan, L., Dineshkumar, T., & Raman, S. (2019). Oral squamous cell carcinoma under microscopic vision: A review of histological variants and its prognostic indicators. *SRM Journal of Research in Dental Sciences*, 10(2), 90. https://doi.org/10.4103/srmjrds.srmjrds_57_18
- Almangush, A., Mäkitie, A. A., Triantafyllou, A., de Bree, R., Strojan, P., Rinaldo, A., Hernandez-Prera, J. C., Suárez, C., Kowalski, L. P., Ferlito, A., & Leivo, I. (2020). Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncology*, 107, 104799. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104799>
- Amirchaghmaghi, M., Mohtasham, N., Delavarian, Z., Shakeri, M. T., Hatami, M., & Mosannen Mozafari, P. (2018). The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 21, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.10.019>
- Brands, M. T., Brennan, P. A., Verbeek, A. L. M., Merkx, M. A. W., & Geurts, S. M. E. (2018). Follow-up after curative treatment for oral squamous cell carcinoma. A critical appraisal of the guidelines and a review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology*, 44(5), 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.01.004>
- Bugshan, A., & Farooq, I. (2020). Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in

diagnosis. *F1000Research*, 9, 229.

<https://doi.org/10.12688/f1000research.22941.1>

Carreras-Torras, C., & Gay-Escoda, C. (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, e305–e315. <https://doi.org/10.4317/medoral.20347>

Chakraborty, D., Natarajan, C., & Mukherjee, A. (2019). Advances in oral cancer detection. *Advances in Clinical Chemistry*, 181–200.

<https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.03.006>

Chamoli, A., Gosavi, A. S., Shirwadkar, U. P., Wangdale, K. V., Behera, S. K., Kurrey, N. K., Kalia, K., & Mandoli, A. (2021). Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncology*, 121, 105451. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105451>

Chhabra, N., Chhabra, S., & Sapra, N. (2015). Diagnostic modalities for squamous cell carcinoma: an extensive review of literature-considering toluidine blue as a useful adjunct. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(2), 188–200. <https://doi.org/10.1007/s12663-014-0660-6>

Dowthwaite, S., Szeto, C., Wehrli, B., Daley, T., Whelan, F., Franklin, J., Nichols, A., Yoo, J., & Fung, K. (2014). Contact endoscopy as a novel technique in the detection and diagnosis of oral cavity and oropharyngeal mucosal lesions in the head and neck. *The Journal of Laryngology & Otology*, 128(2), 147–152.

<https://doi.org/10.1017/S0022215113003332>

Ford, P. J., & Rich, A. M. (2021). Tobacco Use and Oral Health. *Addiction*.

<https://doi.org/10.1111/add.15513>

Fossum, C. C., Chintakuntlawar, A. V., Price, D. L., & Garcia, J. J. (2017).

Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. *Histopathology*, 70(7), 1021–1029.

<https://doi.org/10.1111/his.13140>

Grafton-Clarke, C., Chen, K. W., & Wilcock, J. (2018). Diagnosis and referral delays in primary care for oral squamous cell cancer: a systematic review. *British Journal*

- of General Practice*, 69(679), e112–e126.
<https://doi.org/10.3399/bjgp18x700205>
- Gupta, S., Shah, J. S., Parikh, S., Limbdiwala, P., & Goel, S. (2014). Clinical correlative study on early detection of oral cancer and precancerous lesions by modified oral brush biopsy and cytology followed by histopathology. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(2), 232–238. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.136539>
- Hashimoto Barao, D., Essex, G., Lazar, A., & Rowe, D. (2016). Detection of Early-Stage Oral Cancer Lesions: A Survey of California Dental Hygienists. *The Journal of Dental Hygiene*, 90(6).
<https://jdh.adha.org/content/jdenthyg/90/6/346.full.pdf>
- Hsueh, P.-C., Chang, K.-P., Liu, H.-P., Chiang, W.-F., Chan, X.-Y., Hung, C.-M., Chu, L. J., & Wu, C.-C. (2022). Development of a salivary autoantibody biomarker panel for diagnosis of oral cavity squamous cell carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.968570>
- Hübbers, C. U., & Akgül, B. (2015). HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*, 6(3), 244–248. <https://doi.org/10.1080/21505594.2014.999570>
- Hussain, T., & Nguyen, Q. T. (2014). Molecular imaging for cancer diagnosis and surgery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 66, 90–100.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.09.007>
- Johnson, D. E., Burtneiss, B., Leemans, C. R., Lui, V. W. Y., Bauman, J. E., & Grandis, J. R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1), 92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
- Joudeh, A. A., Shareef, S. Q., & Al-Abbadi, M. A. (2016). Fine-Needle Aspiration Followed by Core-Needle Biopsy in the Same Setting: Modifying Our Approach. *Acta Cytologica*, 60(1), 1–13. <https://doi.org/10.1159/000444386>
- Komlós, G., Csurgay, K., Horváth, F., Pelyhe, L., & Németh, Z. (2021). Periodontitis as a risk for oral cancer: a case–control study. *BMC Oral Health*, 21(1).
<https://doi.org/10.1186/s12903-021-01998-y>

- Kossatz, S., Brand, C., Gutiontov, S., Liu, J. T. C., Lee, N. Y., Gönen, M., Weber, W. A., & Reiner, T. (2016). Detection and delineation of oral cancer with a PARP1 targeted optical imaging agent. *Scientific Reports*, 6(1), 21371. <https://doi.org/10.1038/srep21371>
- Kumar, M., Nanavati, R., Modi, T., & Dobariya, C. (2016). Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 458. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.186696>
- Lin, N.-C., Hsien, S.-I., Hsu, J.-T., & Chen, M. Y. C. (2021). Impact on patients with oral squamous cell carcinoma in different anatomical subsites: a single-center study in Taiwan. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95007-5>
- Machiels, J.-P. ., René Leemans, C., Golusinski, W., Grau, C., Licitra, L., & Gregoire, V. (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(11), 1462–1475. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>
- Mauceri, R., Bazzano, M., Coppini, M., Tozzo, P., Panzarella, V., & Campisi, G. (2022). Diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma and the fear of diagnosis: A scoping review. *Frontiers in Psychology*, 13, 1009080. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1009080>
- Mello, F. W., Melo, G., Pasetto, J. J., Silva, C. A. B., Warnakulasuriya, S., & Rivero, E. R. C. (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), 2849–2859. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02958-1>
- Mendonca, P., Sunny, S. P., Mohan, U., Birur N, P., Suresh, A., & Kuriakose, M. A. (2022). Non-invasive imaging of oral potentially malignant and malignant lesions: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 130, 105877. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105877>

- Miranda-Filho, A., & Bray, F. (2020). Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. *Oral Oncology*, 102, 104551.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104551>
- Montero, P. H., & Patel, S. G. (2015). Cancer of the Oral Cavity. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 24(3), 491–508.
<https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>
- Omura, K. (2014). Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*, 19(3), 423–430. <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0689-z>
- Oral cancer diagnosis and perspectives in India. (2020). *Sensors International*, 1, 100046. <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2020.100046>
- Pałasz, P., Adamski, Ł., Górski-Chrzastek, M., Starzyńska, A., & Studniarek, M. (2017). Contemporary Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma – A Review of Literature. *Polish Journal of Radiology*, 82, 193–202.
<https://doi.org/10.12659/pjr.900892>
- Pinto Silva, J. F. (2021). Diagnóstico Precoces do Câncer Oral: Prevenção Secundária sob a Forma de Rastreamento Oportunistas ou Rastreamento Organizado? *Gazeta Médica*.
<https://doi.org/10.29315/gm.v8i2.442>
- R. Bryan Bell., Fernandes, R. P., & Andersen, P. E. (2018). *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery* (Elsevier, Ed.; Vol. 1, pp. 57–59) [Review of *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery*].
- Raman, P., & Gayathri, P. S. (2019). Dentist's Delay or Dexterity to Diagnose the Deadly: A Clinico-radiological Series of Oral Malignancies Exhibiting Varied Presentations in the Tamil Nadu Rural Belt. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.4051>
- Rao, R. S., Chatura, K. R., SV, S., Prasad, K., Lakshminarayana, S., Ali, F. M., Awan, K. H., & Patil, S. (2020). Procedures and pitfalls in incisional biopsies of oral squamous cell carcinoma with respect to histopathological diagnosis. *Disease-a-Month*, 66(12), 101035. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101035>

- RIVERA, C., & VENEGAS, B. (2014). Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncology Letters*, 8(1), 7–11.
<https://doi.org/10.3892/ol.2014.2103>
- Rodríguez-Molinero, J., Migueláñez-Medrán, B. del C., Puente-Gutiérrez, C., Delgado-Somolinos, E., Martín Carreras-Presas, C., Fernández-Farhall, J., & López-Sánchez, A. F. (2021). Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients*, 13(4), 1299. <https://doi.org/10.3390/nu13041299>
- Sahu, A., Gera, P., Malik, A., Nair, S., Chaturvedi, P., & Murali Krishna, C. (2019). Raman exfoliative cytology for prognosis prediction in oral cancers: A proof of concept study. *Journal of Biophotonics*, 12(8).
<https://doi.org/10.1002/jbio.201800334>
- Sarode, G., Maniyar, N., Sarode, S. C., Jafer, M., Patil, S., & Awan, K. H. (2020). Epidemiologic aspects of oral cancer. *Disease-a-Month*, 66(12), 100988.
<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100988>
- Sarrión Pérez, M. G., Bagán, J. V., Jiménez, Y., Margaix, M., & Marzal, C. (2015). Utility of imaging techniques in the diagnosis of oral cancer. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(9), 1880–1894.
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.07.037>
- Scheer, M., Fuss, J., Derman, M. A., Kreppel, M., Neugebauer, J., Rothamel, D., Drebbler, U., & Zoeller, J. E. (2015). Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 20(1), 27–33.
<https://doi.org/10.1007/s10006-015-0520-7>
- Sridharan, G. (2022). Oral Cancer: Current Concepts and Future Perspectives. In *Google Books*. BoD – Books on Demand.
https://books.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=a7ZaEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=oral+cancer+epidemiology&ots=6xCvzx6Bk_&sig=3z7dJ1F_zRMTqWgd8m3MkIZsoTk&redir_esc=y#v=onepage&q=oral%20cancer%20epidemiology&f=false

- Sh, N., & Kharazifard, M. (2013). Delay in the Diagnosis and Treatment of Oral Cancer. *J Dent Shiraz Univ Med Sci*, 14(3), 146–150.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3927673/pdf/jds-14-146.pdf>
- Shanti, R. M., Tanaka, T., & Stanton, D. C. (2020). Oral Biopsy Techniques. *Dermatologic Clinics*, 38(4), 421–427.
<https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.003>
- Slieker, F. J. B., Van Gemert, J. T. M., Seydani, M. G., Farsai, S., Breimer, G. E., Forouzanfar, T., de Bree, R., Rosenberg, A. J. W. P., & Van Cann, E. M. (2022). Value of cone beam computed tomography for detecting bone invasion in squamous cell carcinoma of the maxilla. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 134(1), 102–109.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.01.020>
- Smiley, N., Anzai, Y., Foster, S., & Dillon, J. (2019). Is Ultrasound a Useful Adjunct in the Management of Oral Squamous Cell Carcinoma? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 77(1), 204–217.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.08.012>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
<https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tadimety, A., Closson, A., Li, C., Yi, S., Shen, T., & Zhang, J. X. J. (2018). Advances in liquid biopsy on-chip for cancer management: Technologies, biomarkers, and clinical analysis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 55(3), 140–162. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1425976>
- Tipirneni, K. E., Rosenthal, E. L., Moore, L. S., Haskins, A. D., Udayakumar, N., Jani, A. H., Carroll, W. R., Morlandt, A. B., Bogoyo, M., Rao, J., & Warram, J. M. (2017). Fluorescence Imaging for Cancer Screening and Surveillance. *Molecular*

- Imaging and Biology*, 19(5), 645–655. <https://doi.org/10.1007/s11307-017-1050-5>
- VanderLaan, P. A. (2016). Fine-needle aspiration and core needle biopsy: An update on 2 common minimally invasive tissue sampling modalities. *Cancer Cytopathology*, 124(12), 862–870. <https://doi.org/10.1002/cncy.21742>
- Vitório, J. G., Duarte-Andrade, F. F., dos Santos Fontes Pereira, T., Fonseca, F. P., Amorim, L. S. D., Martins-Chaves, R. R., Gomes, C. C., Canuto, G. A. B., & Gomez, R. S. (2020). Metabolic landscape of oral squamous cell carcinoma. *Metabolomics*, 16(10). <https://doi.org/10.1007/s11306-020-01727-6>
- Vonk, J., de Wit, J. G., Voskuil, F. J., & Witjes, M. J. H. (2020). Improving oral cavity cancer diagnosis and treatment with fluorescence molecular imaging. *Oral Diseases*. <https://doi.org/10.1111/odi.13308>
- Vyas, T. (2018). Biopsy of Oral Lesion -A Review Article [Review of *Biopsy of Oral Lesion -A Review Article*]. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research* , 6(1), 27–35. <https://doi.org/10.21276/jamdsr>
- Wagner, V. P., Webber, L. P., Curra, M., Klein, I. P., Meurer, L., Carrad, V. C., & Martins, M. D. (2017). Bryne’s grading system predicts poor disease-specific survival of oral squamous cell carcinoma: a comparative study among different histologic grading systems. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 123(6), 688–696. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.02.012>
- Wang, R., & Wang, Y. (2021). Fourier Transform Infrared Spectroscopy in Oral Cancer Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1206. <https://doi.org/10.3390/ijms22031206>
- Warnakulasuriya, S., & Greenspan, J. S. (2020). Epidemiology of Oral and Oropharyngeal Cancers. *Textbook of Oral Cancer*, 5–21. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32316-5_2
- Xie, C., Li, Z., Hua, Y., Sun, S., Zhong, L., Chen, Q., Feng, H., Ji, N., Li, T., Zhou, X., Zeng, X., Tang, Z., Sun, C., Li, J., & Chen, Q. (2022). Identification of a BRAF/PA28 γ /MEK1 signaling axis and its role in epithelial-mesenchymal

transition in oral submucous fibrosis. *Cell Death & Disease*, 13(8).

<https://doi.org/10.1038/s41419-022-05152-6>

Zoupanou, S., Volpe, A., Primiceri, E., Gaudioso, C., Ancona, A., Ferrara, F., &
Chiriaco, M. S. (2021). SMILE Platform: An Innovative Microfluidic Approach
for On-Chip Sample Manipulation and Analysis in Oral Cancer
Diagnosis. *Micromachines*, 12(8), 885. <https://doi.org/10.3390/mi12080885>