



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

O papel da Endoscopia de Contacto no Cancro Oral

Miguel Jorge Trigo Silvestre

ABRIL'2020



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

O papel da Endoscopia de Contacto no Cancro Oral

Miguel Jorge Trigo Silvestre

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

ABRIL'2020

Resumo

O Cancro oral é um desafio na prática clínica, sendo com frequência diagnosticado em estadios tardios. Dado o seu carácter localmente invasivo e multifocal, pode requerer abordagens terapêuticas com graves danos funcionais e estéticos para o doente. Por sua vez, a lesões pré-malignas da cavidade oral são uma janela de oportunidade, pois têm um elevado potencial de malignização, e se detetadas atempadamente poder-se-á evitar a transformação maligna.

Aliado ao facto de os fatores de risco para este cancro estarem bem estabelecidos, é possível a implementação de rastreio oportunístico, focado nas pessoas de alto-risco, tendo-se verificado em estudos recentes que o mesmo é custo-benéfico, em diferentes partes do mundo. De forma a ajudar na identificação precoce deste cancro, promovendo um tratamento atempado, surgem técnicas de visualização microscópicas.

A Endoscopia de Contacto permite em ambiente de consulta e sem anestesia, observar *in vivo* e *in situ* as alterações microvasculares e celulares superficiais da mucosa oral, tendo um enorme potencial para o estudo das lesões epiteliais da cavidade oral e da orofaringe. Esta técnica, que foi introduzida e desenvolvida na área de ORL no Serviço de ORL do Hospital de Santa Maria/ Faculdade de Medicina de Lisboa pelos Profs Mário Andrea e Óscar Dias, traz diversos benefícios e elevados valores de sensibilidade e especificidade, especialmente quando combinada com outras técnicas, como a NBI (narrow band imaging) ou a SPIES (Storz professional image enhancement system).

De acordo com a literatura atual, os grandes objetivos são caracterizar a patologia oral e ajudar a guiar as zonas que devem realizar biópsia, mas há autores que chegam mesmo a sugerir que a técnica da Endoscopia de Contacto possa substituir a biópsia excisional, como método de eleição no diagnóstico das lesões pré-malignas e malignas da cavidade oral. A aceitação deste conceito preconiza o desenvolvimento da técnica de Endoscopia de Contacto na cavidade oral, pois os resultados parecem ser promissores.

Na realização desta revisão bibliográfica não sistemática recorreu-se à pesquisa no *PubMed* de artigos e na leitura de livros e outros documentos com datas entre 1995 e 2018, tendo-se posteriormente alargado a pesquisa para artigos mais antigos, abordando a história da técnica.

Palavras-chave: *Endoscopia de contacto; Cancro oral; Lesões pré-malignas; Mucosa oral*

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Abstract

Oral cancer presents as a challenge for the physicians, since it is usually diagnosed late in its course. Given its locally invasive and multifocal phenotype that requires surgical treatment, it implies severe functional and aesthetic sequels for the patient.

The so called, premalignant lesions of the oral cavity, are clinical entities of further importance, because their early diagnosis can avoid its malignant transformation. Thus, the risk factors identified for this cancer are well established and it is possible to implement opportunistic screenings, focusing on high-risk individuals. In the latest literature, it has been concluded that this screening is cost-effective, in several parts of the world.

In order to help identify this cancer in early stages for early treatment, techniques for microscopy have been developed. These techniques present further information about the lesions, in contrast to the traditional macroscopic evaluation, made by the physician with the clinical examination.

Contact Endoscopy is performed in the ambulatory practice without anesthesia and allows the evaluation *in vivo* and *in situ* of the cellular and microvascular patterns of the superficial layers of the mucosa, with enormous potential for the study of epithelial lesions of the oral cavity and oropharynx. According to the literature, this technique, which was introduced and developed for the ORL field in the ORL Department of Hospital de Santa Maria/Faculdade de Medicina de Lisboa by the Professors Mário Andrea and Óscar Dias, has several advantages and high values for sensibility and specificity, especially when combined with other innovations, such as NBI (narrow band imaging) or SPIES (Storz professional image enhancement system).

Furthermore, the aim is to characterize the oral pathology and help guide the areas where the biopsy should be performed, but some authors suggest that Contact Endoscopy can actually replace excisional biopsy, as the *gold-standard*, for the diagnosis of premalignant and malignant lesions of the oral cavity. According to these promising findings, Contact Endoscopy is under development and improvement and seem to ensure further research.

In the making of this non-systematic literature review, a research was made on *PubMed* for articles published between 1995 and 2018 and on books or different documents. In a second phase, the research was extended to older articles, which focused on the history of the technique.

KEY WORDS: *Contact endoscopy; Oral cancer; Premalignant lesions; Oral mucosa*

ÍNDICE

ÍNDICE	3
1. A MUCOSA ORAL E O PROCESSO DE MALIGNIZAÇÃO.....	4
1.1. Constituição da mucosa oral.....	4
1.2. Cancro oral:	5
a) Rastreio do Cancro Oral:	6
b) Diagnóstico e tratamento:.....	7
1.3. Doenças orais potencialmente malignas:.....	8
a) Leucoplasia:	9
b) Eritroplasia:.....	9
c) Condições potencialmente malignas:.....	9
2. A ENDOSCOPIA DE CONTACTO	10
2.1. O Desenvolvimento da Endoscopia de Contacto	10
2.2. A técnica:.....	15
2.3. Resultados da técnica de endoscopia de contato na cavidade oral	20
2.4. Outras técnicas de rastreio e diagnostico.....	23
2.5. Vantagens da Endoscopia de contacto na cavidade oral:	24
2.6. Limitações da Endoscopia de contato:	24
3. TECNOLOGIAS ASSOCIADAS À ENDOSCOPIA DE CONTACTO	25
4. CONCLUSÃO	29
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	32

1. A MUCOSA ORAL E O PROCESSO DE MALIGNIZAÇÃO

1.1. Constituição da mucosa oral

A mucosa oral normal é formada por epitélio e tecido conjuntivo. Esta mucosa reveste a cavidade oral e integra-se na mucosa aerodigestiva, tendo como funções a proteção mecânica e impermeabilização, defesa, sensorial e secretora. [13]

Este epitélio é do tipo pavimentoso estratificado, podendo ou não, ser queratinizado, portadores de camada granular, de acordo com a localização no trato (exemplos são o palato duro e a gengiva). Possui mais do que uma camada de células poliédricas, sendo que as mais superficiais têm um aspeto de mosaicos, denominando-se queratinócitos.

Para além destas, existem também as células de Merkel, células de Langerhans e melanócitos. Este epitélio é caracterizado por uma grande densidade celular e pouca matriz extracelular, tipicamente avascular, com a sua nutrição e oxigenação a ser realizada pela difusão desde a lâmina basal.

A lâmina própria está apoiada na submucosa, onde frequentemente se encontra tecido adiposo e glândulas salivares *minor*. A camada mais basal é a germinativa, onde se localizam células mais indiferenciadas [1].

Após a diferenciação, as células migram para a superfície e formam a camada espinhosa e adquirem formas irregulares, aspeto espinhoso, unidas entre si pelos desmossomas [14],[15]. A camada mais apical é a córnea/apical, caracterizada por núcleos pequenos com um citoplasma constituído quase exclusivamente por citoqueratina [13].

A rede de arteríolas localiza-se na submucosa e dispõem-se paralelamente à superfície e formam uma rede que se dirige para a lâmina própria e terminam em papilas conjuntivas. [15],[2]

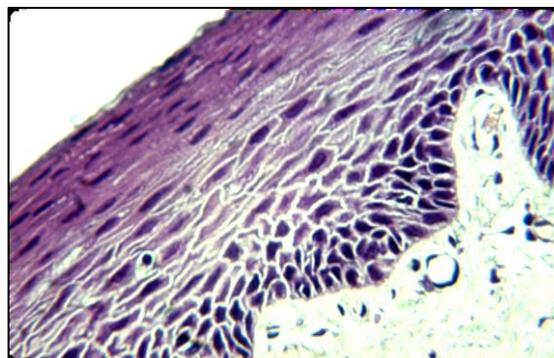


Fig.1: Imagem de epitélio pavimentoso estratificado. Identifica-se de baixo para cima: tecido conjuntivo, membrana basal, camada germinativa, camada espinhosa e por fim a camada superficial. **Corte histológico H&E a 250x.** De Santos A. [1]

1.2. Cancro oral:

No Mundo Ocidental, o Cancro é a 2ª causa mais comum de morte, após a doença cardiovascular, e a 3ª nos Países em desenvolvimento, seguindo-se à doença cardiovascular e diarreias. [3]

Por sua vez, o Cancro Oral constitui 3% de todas as neoplasias, sendo o 12º cancro mais comum na mulher e o 6º no homem. Verifica-se assim praticamente o dobro do risco nos homens, pensando-se que a diferença seja explicada pelos diferentes consumos. [4]

O Carcinoma pavimento-celular (CPC) constitui 96% de todos os cancros da cavidade oral [5], integrando as seguintes localizações: lábio, língua, gengiva, pavimento bucal, palato e boca, segundo o ICD-10 (International Classification of Disease, 10th revision). [4]

O CPC tem preponderância de localização na língua, enquanto que na Ásia, pelos hábitos de consumo diferentes, se localiza mais na mucosa jugal. [5] Ao nível da orofaringe diagnosticam-se também alguns linfomas, pela existência das amígdalas palatinas. [16]

A sua incidência é maior a partir dos 40 anos, com pico aos 60. [5] Apesar desta estar a diminuir nos caucasianos, observa-se aumento na população negra. [3]

Cerca de 2/3 da incidência ocorre em países LMIC (low and middle-income countries), sendo que 1/2 localiza-se no Sudoeste Asiático e 1/5 na Índia, devendo-se ao hábito de mascar a “noz de betel”, juntamente com tabaco. Também se verifica que nas regiões onde se fuma mais tabaco e se consome mais álcool (Europa de leste, América do Sul) existe igualmente maior incidência de cancro oral. [5]

A Europa acompanha a tendência descendente em incidência, no entanto, países como a Hungria e a Eslováquia apresentam curvas ascendentes, provavelmente pela alteração dos consumos. [4]

Esta doença está a aumentar nos jovens adultos em ambos os sexos [3], sendo que os fatores ainda não estão bem atribuídos, [5] mas pensa-se que se deva ao consumo popularizado de tabaco e álcool [3]. Também é sugerido que o aumento de lesões em homens caucasianos possa estar associado à infeção por HPV.

Assim, as maiores causas de cancro oral no mundo permanecem o tabaco, em todas as suas formas, consumo excessivo de álcool, e atualmente em crescimento, a infeção pelo vírus HPV. [4]

De facto, verifica-se que o risco de cancro oral é significativamente menor em ex-fumadores comparado com fumadores ativos, diminuindo com o passar dos anos sem o tabaco. O risco é sinérgico com o consumo alcoólico.

Outros fatores são a malnutrição, trauma crónico da mucosa oral e fatores do foro genético.

Os vírus já conhecidos, como o HPV, parecem ser um fator de risco independente para cancro na base da língua, amígdalas e orofaringe. Este vírus pode também modular as lesões induzidas por tabaco ou álcool. [4]

Existem atualmente no PNV vacinas HPV tanto para rapazes como raparigas, no entanto ainda não é claro o benefício da vacinação na prevenção das lesões orofaríngeas em homens.

De referir que o grupo dos genótipos de baixo risco (HPV-6,11,13 e 32) tem sido implicado na patogénese das lesões epiteliais proliferativas benignas da mucosa oral, papilomas, verruga vulgar, condiloma acuminato e hiperplasia epitelial focal (doença de Heck), enquanto que os de alto risco (HPV-16,18), em particular o HPV-16, estão associados às lesões malignas orais como CPC e LPM, bem como nas lesões epiteliais orofaríngeas. [4]

A sobrevida aos 5 anos para o cancro oral não ultrapassa os 50%, fazendo parte da lista dos cancros mais letais, consideravelmente mais baixa do que o cancro colorretal, colo do útero ou da mama. [5]

A história natural desta doença consiste numa fase pré-clínica longa onde estão presentes lesões pré-malignas bem definidas, sendo que a taxa de malignização destas lesões é 0.13-2.2%/ano. A sua identificação precoce é facilmente realizada durante o exame objetivo. [4]

De notar que lesões em não-fumadores, de aparência não-homogénea e de localização na face lateral da língua apresentam pior prognóstico. [6]

a) Rastreio do Cancro Oral:

Em alguns países de maior risco de cancro oral está disponível o rastreio a pessoas com fatores de risco (oportunistico) e apresenta-se como de baixo custo e eficaz. No entanto, transformar em rastreio populacional ainda não pareceu ser custo-benefício.

A população de rastreio são os homens com mais de 30 anos e que apresentam consumos tabágicos ou alcoólicos de relevo.

Este rastreio recorre à inspeção e palpação da cavidade oral, tendo em atenção zonas que se assemelham a lesões pré-malignas ou que sejam diferentes da mucosa normal/circundante.

Também é realizada a palpação do pescoço e avaliação das cadeias ganglionares, procurando a presença de adenomegalias. [17]

A importância de se efetuar um rastreio efetivo é evitar a ocorrência de falsos positivos e negativos, os falsos-cancros, que vão exigir tratamentos e procedimentos que poderão trazer mal-estar e ansiedade. Por outro lado, deixar escapar lesões precoces poderá dar um conforto falso e deixar a lesão progredir para estádios mais avançados, associados a maior morbidade e mortalidade.

Relativamente à avaliação visual por um profissional de saúde, o rastreio apresenta uma sensibilidade que varia entre 40-93% e especificidade 50-99% para detetar lesões pré-malignas e cancros orais precoces assintomáticos. [18]

Os únicos rastreios em grande escala são realizados em Taiwan e Cuba.

O programa Cubano existe desde 1984 e cobre adultos entre 15-35 anos. Cerca de 12-26% da população foi rastreada por ano, mas nem todos os doentes aceitam serem referenciados. [19]

Apesar da cobertura, nas últimas 3 décadas não se verificou descida na incidência e mortalidade. Este caso mostra que rastreios sem organização suficiente ou recursos não parecem ser eficazes.

Em relação a Taiwan, o rastreio foi criado em 2004 e revisto em 2010, para adultos com mais de 30 anos, que fumem ou masquem “noz de betel”. Neste caso, verificou-se descida para metade na incidência de CPC nos estádios precoces I e II, com descida na mortalidade. [4]

b) Diagnóstico e tratamento:

Em adição à história, exame físico e biópsia, deverá ser realizada uma avaliação simultânea do trato digestivo superior, através de EDA (endoscopia digestiva alta) e radiografia de tórax, pois os doentes com cancro oral estão em risco aumentado de desenvolver cancro noutras regiões da cabeça e pescoço, bem como no pulmão.

A classificação usada no estadiamento é o conhecido sistema TNM, sendo que o T indica o tamanho e extensão local do tumor, N indica a extensão ganglionar no pescoço e M a extensão a órgãos distantes. Esta categorização é agrupada em 5 estádios de 0 a IV, com aumento progressivo da gravidade e menor sobrevida. [20]

Apesar desta doença ser predominantemente loco-regional, a metastização à distância na altura do diagnóstico é rara. [4]

O tratamento destes câncros é normalmente realizado em centros especializados ou centros de referência. As taxas de sobrevivência aos 5 anos segundo o estadió são 80,4% para I/II e 46,3% para III/IV. De ressaltar que os doentes com recidivas passam a ter de sobrevivência I/II 46% aos 5 anos e para III/IV 16% aos 2 anos. [7]

Para os estádios I e II (Câncro precoce) recorre-se à cirurgia (Cx) e/ou radioterapia (RT). Pode-se realizar disseção ganglionar eletiva no pescoço, especialmente nos estádios I da língua e II nas restantes. [21]

Quanto aos estádios III e IV (Câncro localmente avançado), é comum o insucesso do tratamento. Utiliza-se um tratamento combinado de Cx, RT com ou sem quimioterapia (QT). Este estádio está associado a grandes mutilações com consequências funcionais e estéticas. [22]

Para além destes, deve ser realizada cessação tabágica e alcoólica e educar para os sinais e sintomas de alarme.

Os fatores principais de prognóstico são o envolvimento ganglionar (N) e o tamanho do tumor (T). [4]

1.3. Doenças orais potencialmente malignas:

As doenças potencialmente malignas (PMD) da cavidade oral descrevem-se como alterações morfológicas da mucosa oral em que algumas são detetáveis clinicamente, com um potencial de transformação maligna, tanto em lesões identificáveis como na mucosa aparentemente normal [23].

As PMD são subdivididas em lesões pré-malignas (LPM) e condições pré-malignas (CPM). A LPM corresponde a um tecido estruturalmente alterado que tem um risco maior do que o normal de transformação maligna, enquanto que a CPM concerne as doenças ou hábitos que não necessariamente alteram a aparência clínica dos tecidos, mas está associada a um risco superior ao normal de lesão pré-maligna ou maligna

A prevalência é cerca de 1-5% na comunidade, com uma média de idades de 50-69 anos, o que corresponde a aproximadamente 5 anos antes da ocorrência de câncro oral [3].

A importância das LPM é que estão associadas à transformação maligna para CPC, de cerca de 6,6-36,4% [5].

A transformação maligna nas LPM tem como fatores de risco o sexo feminino, longa duração, dimensão, não-fumadores, localização na língua e pavimento bucal, aspeto não-homogéneo, e lesões que mostrem displasia e aneuploidia [4].

a) Leucoplasia:

É definida pela OMS como 1) placa ou mácula branca que não pode ser caracterizada clinicamente ou histopatologicamente como outra doença, 2) uma lesão predominantemente branca da mucosa oral que não pode ser caracterizada como outra lesão, 3) uma placa branca de risco questionável tendo excluído outras doenças conhecidas ou doenças que acarretem um risco acrescido de cancro. [3]

Esta é a LPM mais comum, com prevalência situada nos 0.1/0.5% e taxa de malignização de 1-2% ao ano. [5] É mais frequente em homens com mais de 40/50 anos, na boca (43%), língua (24.2%) e transição mucocutânea do lábio (24%), sendo que estas 3 localizações constituem mais de 90% das regiões afetadas. [3]

Tipos particulares de leucoplasia são a **Leucoplasia verrucosa proliferativa** (curiosamente ocorre mais em mulheres que não têm história prévia de consumo tabágico [3]), a **queratose do tabaco mascado ou bolsas de tabaco** (popular nos países nórdicos), **queratose do palato associada ao “tabagismo reverso”** (pessoas que fumam o cigarro ao contrário) e a **Hiperplasia verrucosa**.

b) Eritroplasia:

É definida pela OMS como 1) placas aveludadas de cor vermelho-vivo que não podem ser caracterizadas clinicamente ou patologicamente como outra condição, 2) áreas vermelhas que não podem ser caracterizadas como outra lesão, 3) uma lesão predominantemente vermelha na mucosa oral que não pode ser caracterizada como outra lesão. [3]

Ocorre mais em homens com 50-70 anos, preferencialmente no pavimento da boca, língua, região retro molar e palato mole. Normalmente é assintomática, mas pode-se acompanhar de sensação de queimadura. A taxa de transformação maligna ronda os 51% [3].

c) Condições potencialmente malignas:

As CPM incluem o **Xantoma verruciforme**, **Xeroderma pigmentoso**, **Doença do enxerto contra o hospedeiro**, **Fibrose submucosa oral** (doença crónica e debilitante, caracterizada por inflamação e fibrose progressiva dos tecidos submucosos, resultando em rigidez marcada, com

eventual incapacidade na abertura da boca - *trismus*. Está associada à mastigação da “areca nut” (noz de areca/de betel) com outros produtos como o tabaco, no Sudoeste Asiático),[5], **Líquen plano oral, Lúpus discoide eritematoso, Epidermólise bulhosa, Disqueratose congénita, Leucoplasia por cândida** (candidíase hiperplásica crónica), e por fim o **Queratoacantoma** [24,25].

2. A ENDOSCOPIA DE CONTACTO

A Endoscopia de Contacto (EC) é uma técnica de observação endoscópica não-invasiva, que permite a observação em tempo real e *in situ*, do padrão microvascular e arquitetura celular das camadas superficiais da mucosa oral.

Para a avaliação da cavidade oral e outras áreas acessíveis é possível a sua realização em consulta, no entanto, para avaliar a laringe é necessária anestesia geral.

Os padrões microvasculares são estudados antes de aplicar o corante, pois o mesmo pode diminuir a transparência da mucosa, dificultando a observação dos vasos. A arquitetura celular por sua vez, é estudada após a utilização de um corante vital (azul de metileno 1%) [2].

O *gold-standard* no diagnóstico da neoplasia da cavidade oral é a biópsia, por meio excisional. No entanto, a EC tem vindo a ser identificada como um possível aliado da mesma, pelo menos enquanto não estiver suficientemente melhorada a ponto de substituir a biópsia [8].

2.1. O Desenvolvimento da Endoscopia de Contacto

Ainda no século XIX, quando a endoscopia dava os seus primeiros passos, vários autores tentaram utilizar os endoscópios da altura para valorizar as alterações vasculares mais finas. Assim, Desormaux em 1865 aplicou o endoscópio diretamente na mucosa da bexiga. [26]

Quase um século mais tarde, Jaupitre em 1955, muito dedicado ao registo das imagens para diagnóstico, desenvolveu a Cistoscopia de Contacto. [27]

Cerca de vinte anos mais tarde, beneficiando da grande melhoria da imagem proporcionada pelos endoscópios rígidos com lentes Hopkins, em 1979 o ginecologista francês Hamou desenvolveu o microcolpohisteroscópio, concebido para a visualização dos epitélios vaginal, colo do útero e uterino, para o rastreio e diagnóstico da patologia neoplásica. [28].

Entretanto desde os anos 70, o Prof. Mário Andrea e a sua equipa de investigação no Instituto de Anatomia da Faculdade de Medicina de Lisboa, estudavam a distribuição macro e microvascular ao nível da laringe com técnicas como a microangiografia, a diafanização, a microdissecção, a radiologia, ou a injeção corrosão. Deste modo, Mário Andrea e Óscar Dias durante cerca de vinte anos procuraram melhorar a visualização dos vasos ao nível da clínica, tendo como objetivo valorizar as alterações microvasculares para um diagnóstico mais precoce da patologia. E é neste contexto que surge a ideia de utilizar os princípios da microcolpohisteroscopia para a avaliação mais detalhada da mucosa da laringe. Esta noção de observar os microvasos para detetar patologia coincide com o desenvolvimento da cirurgia parcial da laringe e da implementação da microcirurgia da laringe com o Laser Co2.

Consequentemente, verificou-se a necessidade de criar um novo instrumento para ser utilizado na via aerodigestiva superior – o endoscópio de contacto. Com apoio do maior fabricante de endoscópios do mundo, a empresa alemã Karl Storz, são desenvolvidos 4 endoscópios. Um par de endoscópios mais comprido e de maior diâmetro com extremidades distais anguladas a 0° e a 30°, e outro par mais fino e curto e também com as mesmas angulações.

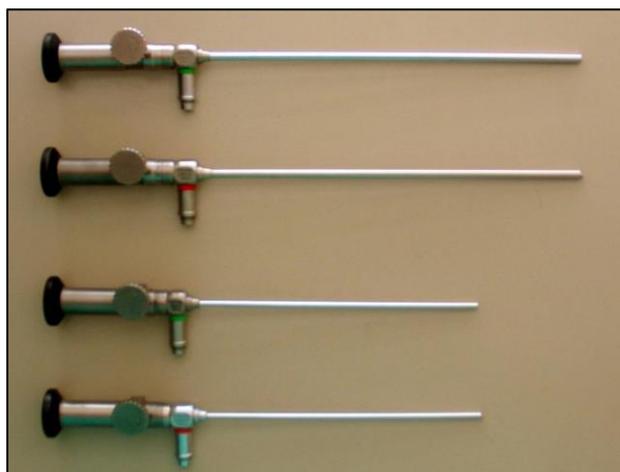


Fig. 2- Os diferentes endoscópios de contacto permitem ampliações de 60x e 150x. Para a laringe e hipofaringe são utilizados os modelos KS 87155 AA(0°) e KS 8715 BA (30°) de 24 cm de comprimento e 5,8mm de diâmetro. Para a avaliação das cavidades nasais, nasofaringe, boca e orofaringe utilizam-se os endoscópios KS 7215 AA (0°) e KS 7215 BA (30°). A mudança de ampliação e a focagem efetua-se manipulando o botão em forma de roda perto da ocular. (Imagem do Centro de Investigação ORL da FMUL-ISAMB e da Clínica Universitária de ORL da FMUL cedida para documentar o presente trabalho pelo Prof. Óscar Dias).

Com estes instrumentos passa a ser possível ter acesso aos vários segmentos da via aerodigestiva superior: laringe, fossas nasais, cavidade oral, naso-oro-hipofaringe e traqueia.

O endoscópio de contacto permite ampliações de 60x e 150x, o que é muito próximo da ampliação utilizada por rotina pelos anatomopatologistas.

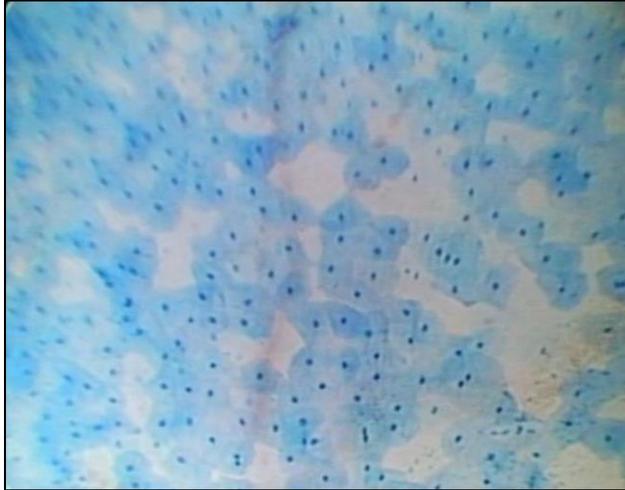


Fig 3- Epitélio pavimentoso observado por endoscopia de contacto, após coloração com azul de metileno (60x). Os núcleos (azul escuro) têm o mesmo tamanho, forma e coloração. O citoplasma (azul claro) tem um aspecto regular. As áreas mais esbranquiçadas correspondem a células descamadas. As células com características regulares criam um padrão tecidual homogéneo. (Imagem do Centro de Investigação ORL da FMUL-ISAMB e da Clínica Universitária de ORL da FMUL cedida para documentar o presente trabalho pelo Prof. Óscar Dias)

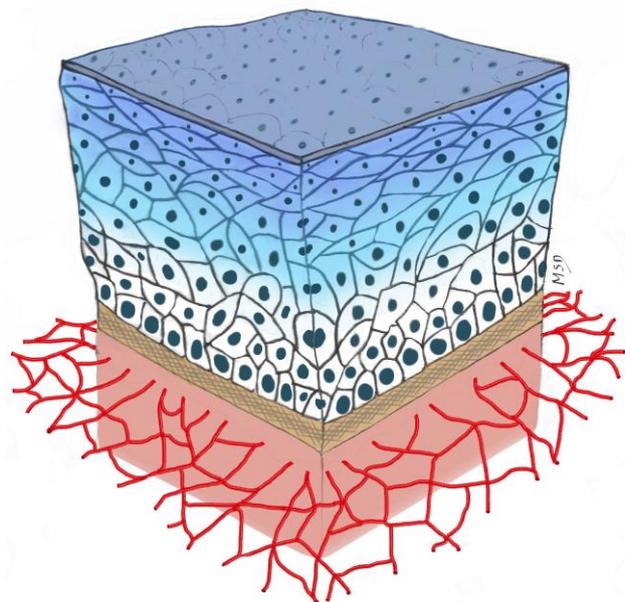


Fig. 4 - Diagrama do epitélio pavimentoso normal. Os núcleos são grandes ao nível da membrana basal e pequenos à superfície. As células superficiais têm uma baixa relação núcleo citoplasma e são mais achatadas em comparação com as células das camadas mais profundas. Por baixo da membrana basal a rede microvascular é bem organizada com vasos finos (capilares) e a dinâmica do fluxo vascular está preservada. A endoscopia de contacto permite a observação das células superficiais coradas com azul de metileno e da rede microvascular num plano mais profundo. (Imagem do Centro de Investigação ORL da FMUL-ISAMB e da Clínica Universitária de ORL da FMUL cedida para documentar o presente trabalho pelo Prof. Óscar Dias)

O maior desenvolvimento ocorreu ao nível da laringe tendo inclusive sido publicado um livro nos Estados Unidos em 1995 – Atlas of Rigid and Contact Endoscopy- **Andrea M, Dias O.** – editado pela Lippicott- Raven Press. em que apresentaram a sua experiência, sistematizando a observação da laringe com endoscópios angulados e os padrões de alterações na patologia benigna, pré-maligna e maligna da laringe utilizando o endoscópio de contacto. [9]

Esta publicação teve tal impacto, que mereceu um prefácio por M. Johns, na altura Vice Dean da Johns Hopkins Faculty of Medicine.

Vários estudos se seguiram pela mesma equipa. Os resultados encorajadores e as suas vantagens permitiram que a EC passasse a fazer parte integrante da observação da laringe durante a realização de microlaringoscopias em muitos centros internacionalmente.

Outras publicações sucederam-se em relação aos outros territórios e incluídas nos mais importantes livros e tratados da Otorrinolaringologia. [1]

A técnica da endoscopia de contacto foi apresentada durante 12 anos consecutivos como “Instruction Course da American Academy of Otolaryngology”, tendo em alguns anos obtido a mais elevada classificação entre várias centenas de Cursos.

A certa altura foi articulada com a endoscopia de contacto a iluminação com NBI (narrow band imaging). O contraste vascular aumentou e conseguia-se observar cada vez em maior profundidade.

Iniciou-se a elaboração de mais um livro em que se aponta o caminho do progresso da endoscopia de contato. O livro foi concluído, mas nunca chegou a ser publicado.

Passadas mais duas décadas verifica-se a enorme atualidade da técnica de EC tendo a experiência aumentado com a sua utilização por outras equipas.

Apesar de a boca ser anatomicamente de mais fácil acesso para a EC, foi a última região a ser observada de forma sistemática. Os primeiros estudos da mucosa oral foram realizados em 2007, numa população de 30 doentes, demonstrando-se sensibilidade e especificidade com valores superiores a 90%. [1]

Outros estudos sucederam-se, demonstrando a utilidade da técnica na diferenciação entre lesões hiperplásicas, displásicas e carcinoma. [1]. Em 2016 foi apresentada na Faculdade de Ciências Médicas uma tese de Doutoramento, “A endoscopia de contacto utilizada por clínicos. contribuição para o diagnóstico do cancro na mucosa oral humana”, onde **A. Santos** descreve a sua experiência com a endoscopia de contacto na patologia oral, no Hospital Beatriz Ângelo.

A EC permite a observação *in vivo* dos vasos da mucosa, possibilitando a documentação da sua distribuição e dinâmica de distribuição. As anastomoses entre os vasos funcionam de forma intermitente e estão arrançadas em diferentes planos, podendo o fluxo circular em diferentes sentidos.

Os eritrócitos circulantes podem ser observados na ampliação 150x, sendo que os vasos podem estar alterados por exuberante rede anastomótica, ectasias vasculares, trombozes, acumulação eritrocitária em vasos atípicos, circulação diminuída, aumento da matriz entre os vasos,

“aparência em espiral”, “vasos papilares”, “aspeto saca-rolhas” e capilares atípicos. Simultaneamente, depois de ser aplicado o corante vital, visualizam-se as características celulares (núcleo e citoplasma) e o padrão geral tecidual.

A combinação da informação dos vasos e das células permite definir padrões de normalidade, inflamação, queratose, displasia, tumor, papiloma ou infeções fúngicas. [1]

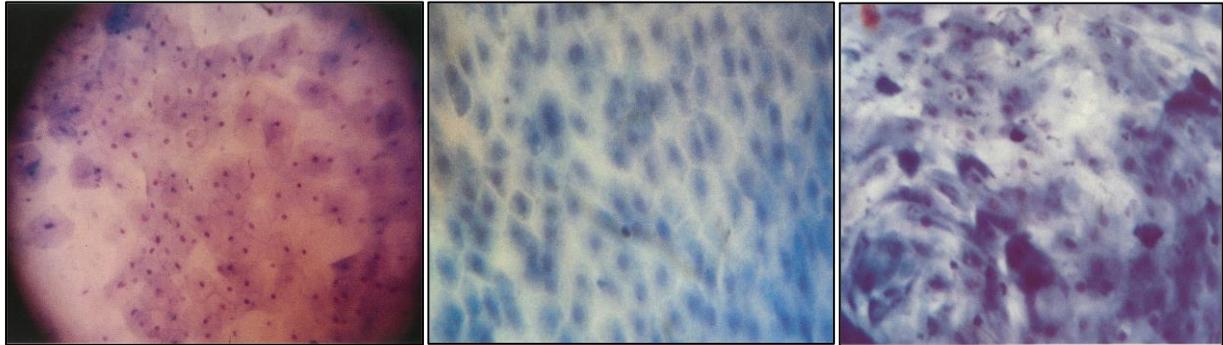


Fig. 5: Endoscopia de contacto da corda vocal. A imagem foi obtida por EC (60x). Da esquerda para a direita: mucosa **normal**, **displasia** e tumor **maligno**. de Andrea M. e Dias O [9]



Fig. 6: À esquerda – **Microvasculatura normal** da corda vocal, na CEMS, sem azul de metileno (150x). À direita – Vasos subepiteliais da corda vocal de **tumor Maligno (60x)**. de Andrea M. e Dias O [9]

O ponto de viragem que a EC traz na patologia oral é que lesões que eram estudadas apenas pelo seu aspeto macroscópico, como carcinomas ou papilomas, e eventualmente pela avaliação histopatológica de uma possível biópsia que se pudesse realizar, são agora avaliadas de forma microscópica, de uma área muito mais ampla, e de forma muito mais funcional, um pouco como uma extensão do exame objetivo realizado pelo médico.

Por outro lado, a endoscopia de contacto permite avaliar toda a mucosa, evidenciando diferentes estádios de doenças, ou a ocorrência de várias doenças em simultâneo.

Apesar da literatura, ainda limitada, demonstrar benefício na sua utilização na cavidade oral, ainda é cedo e é necessário realizar mais estudos. [8]

A endoscopia de contacto irá certamente beneficiar com a articulação com outras tecnologias de diagnóstico que estão em desenvolvimento na atualidade.

2.2. A técnica:

O exame da mucosa oral por endoscopia de contacto é efetuado em consulta e sem anestesia. O doente e o médico têm de estar confortavelmente sentados de forma a se ter acesso às várias regiões da cavidade oral e se poder manipular o endoscópio com elevada ampliação.

Numa primeira fase, é avaliada a estrutura vascular e em seguida é colocado o corante vital. Observam-se as características das células (núcleo e citoplasma) e o padrão geral (regularidade) do epitélio.

O corante persiste alguns minutos e pode haver necessidade de repetir a aplicação. O examinador tem de adquirir experiência na manipulação do instrumento e na interpretação das imagens. Todo o exame é registado em vídeo o que permite rever e partilhar as imagens o que é uma dimensão fundamental. [1]

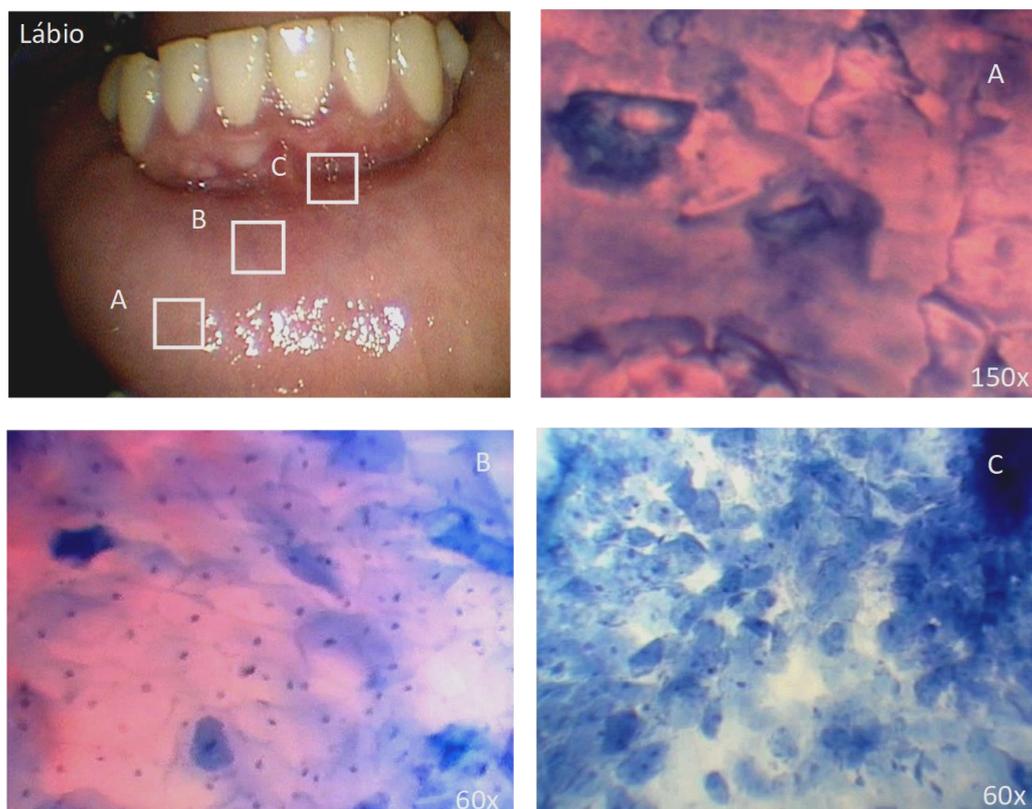


Fig. 7 - O epitélio da superfície interna do lábio começa como pavimentoso queratinizado (A), depois torna-se não queratinizado (B), continua assim no vestíbulo e ao nível da gengiva muda outra vez para epitélio pavimentoso queratinizado (C). (Imagem do Centro de Investigação ORL da FMUL-ISAMB e da Clínica Universitária de ORL da FMUL cedida para documentar o presente trabalho pelo Prof. Óscar Dias)

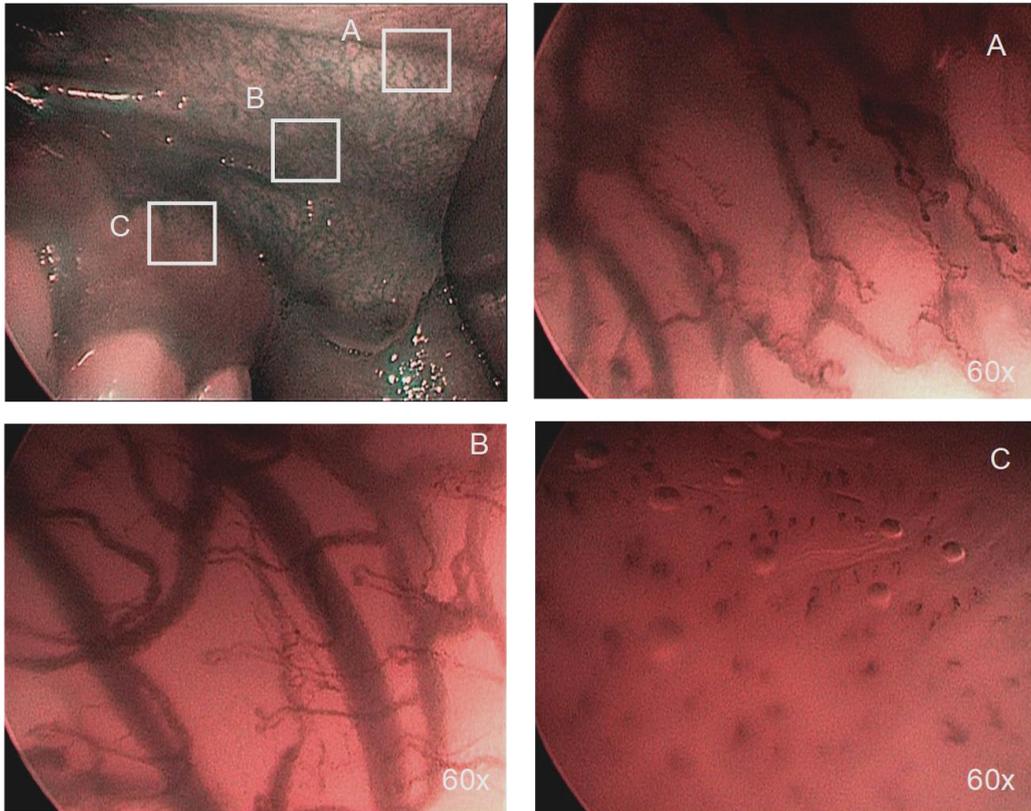


Fig. 8 - A microvascularização da mucosa da face interna do lábio e do vestibulo está organizada em dois planos: A rede mais superficial tem capilares finos enquanto o plano mais profundo tem vasos de maior calibre. Ao nível da gengiva observam-se pequenas ansas verticais, idêntico aspecto ao encontrado no palato duro. (Imagem do Centro de Investigação ORL da FMUL-ISAMB e da Clínica Universitária de ORL da FMUL cedida para documentar o presente trabalho pelo Prof. Óscar Dias)

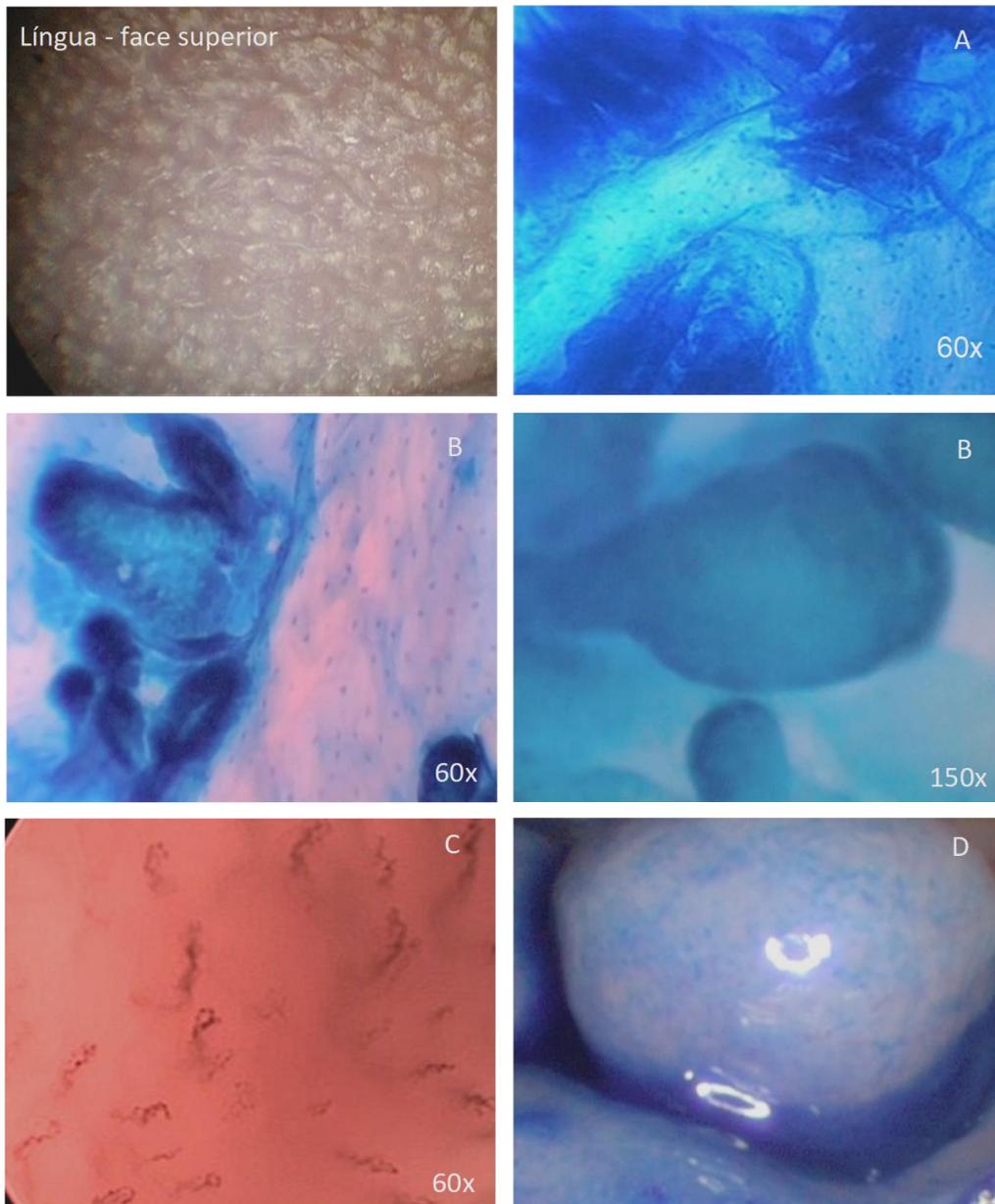


Fig. 9 - Na face superior da língua, com o endoscópio de contacto evidenciam-se vários tipos de papilas: (A) papilas filiformes, (B) papilas fungiformes, (D) papilas circunvaladas. Entre as papilas identifica-se epitélio pavimentoso não-queratinizado. As papilas são revestidas com epitélio queratinizado em diferentes graus. Habitualmente, nas papilas fungiformes, é possível identificar pequenos vasos quando o epitélio não é queratinizado (C). (Imagem do Centro de Investigação ORL da FMUL-ISAMB e da Clínica Universitária de ORL da FMUL cedida para documentar o presente trabalho pelo Prof. Óscar Dias).

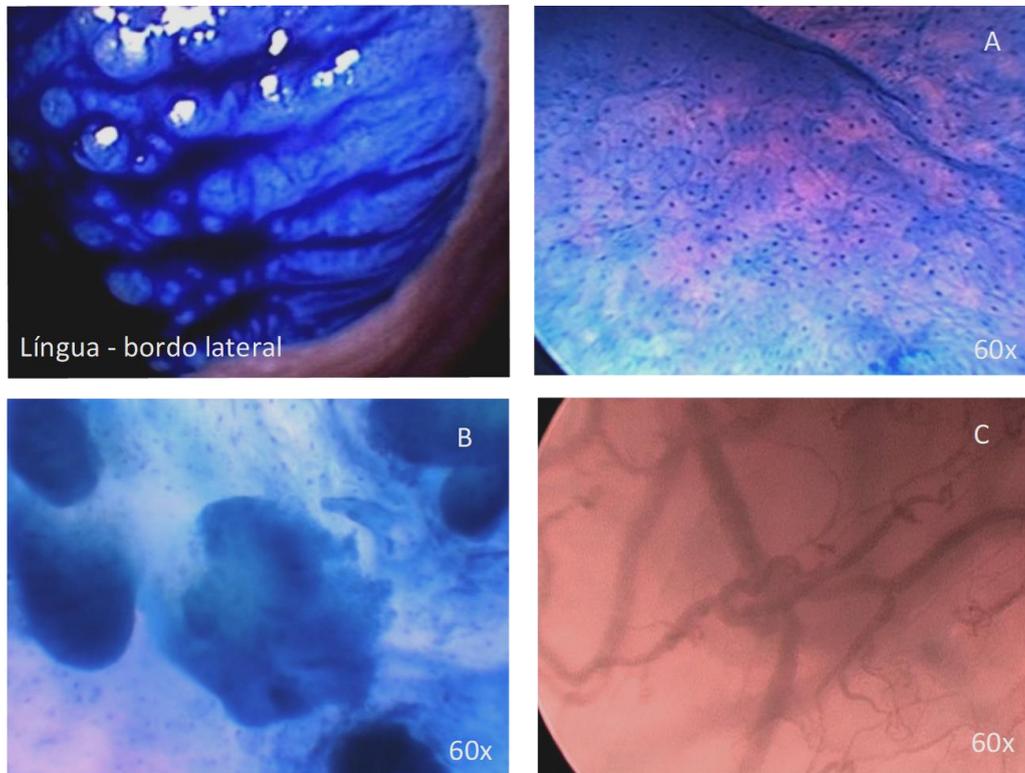


Fig 10 - Ao nível do bordo da língua observa-se a transição entre as estruturas das superfícies superior e inferior. O epitélio do bordo é pavimentoso não-queratinizado, com algumas papilas fungiformes e filiformes, encontrando-se ainda sulcos das papilas foliadas. A rede vascular já é idêntica à da face inferior da língua. (Imagem do Centro de Investigação ORL da FMUL-ISAMB e da Clínica Universitária de ORL da FMUL cedida para documentar o presente trabalho pelo Prof. Óscar Dias).

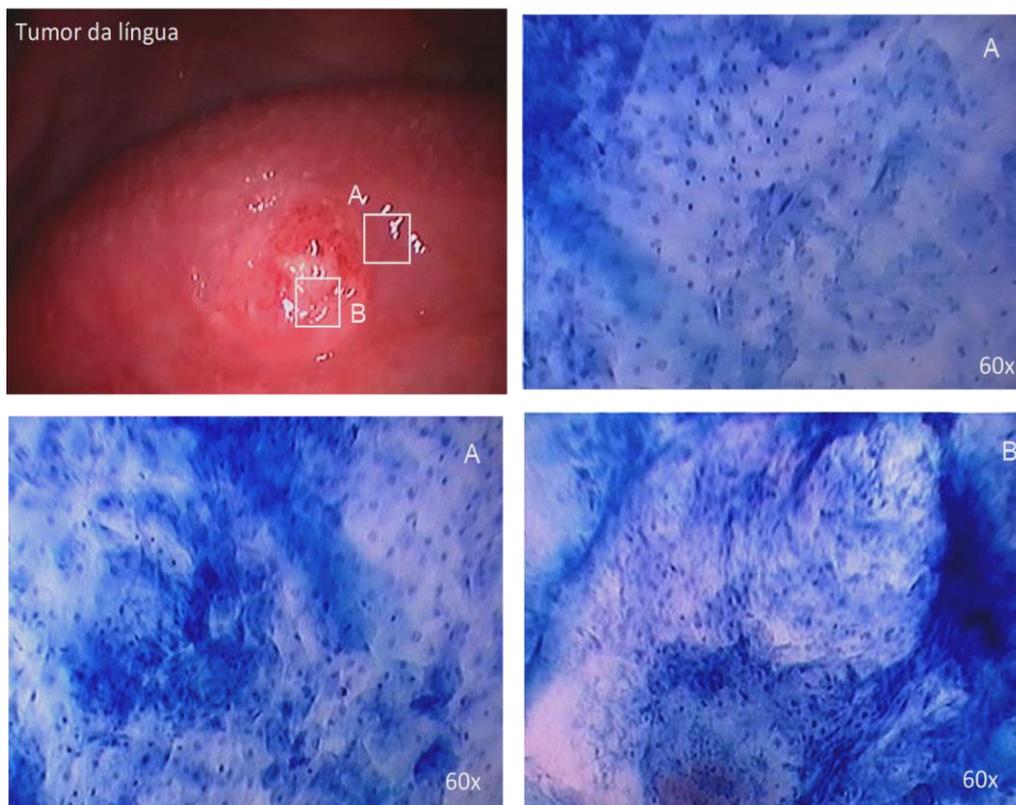


Fig. 11- A. S. E., 60 anos, fumador. Tumor do lado direito da língua. Quando se desloca e extremidade do endoscópio de A para B, observa-se um epitélio pavimentoso normal que muda para displasia, que se torna cada vez mais pronunciada ate chegar a um padrão muito heterogéneo. (Imagem do Centro de Investigação ORL da FMUL-ISAMB e da Clínica Universitária de ORL da FMUL cedida para documentar o presente trabalho pelo Prof. Óscar Dias)

2.3. Resultados da técnica de endoscopia de contato na cavidade oral

No estudo publicado por **Dowthwaite** e cols. em 2014, foram avaliados 34 doentes com lesões orofaríngeas com necessidade de biópsia. Após a avaliação por EC, foi realizada a avaliação histopatológica, através de corte por parafina. As EC foram realizadas por vários cirurgiões e depois avaliadas histologicamente por 1 patologista, eliminando a variância no diagnóstico definitivo. [10]

Em relação a esse estudo, cerca de 26,5% dos doentes apresentou CPC diagnosticado através da biópsia. Dos restantes, 80% apresentou lesões benignas, englobando lesões queratinizadas/leucoplásicas, inflamatórias ou infecciosas. Os 20% restantes das lesões não-carcinoma foram identificadas como lesões displásicas de graus diversos.

A EC identificou corretamente as lesões de CPC invasivas em 8 de 9 casos, demonstrando uma sensibilidade de 89% para lesões malignas. De notar que não se verificaram falsos-positivos no diagnóstico da malignidade (especificidade de 100%).

Apesar da EC detetar possíveis displasias em 29,4% dos doentes, apenas 14,7% se demonstrou ser de facto displasia, na avaliação histopatológica.

Em relação aos casos de falsos-positivos de displasia, 20% tratava-se na verdade de CPC invasivo, enquanto que as restantes eram histologicamente benignas.

Relativamente aos casos histologicamente benignos, apenas metade foram corretamente diagnosticados pela EC. Este estudo demonstra valores muito elevados de sensibilidade e especificidade para lesões malignas, no entanto, os valores relativos a lesões displásicas ou benignas não é tão elevado. Para além disto, é identificado que houve problemas técnicos na visualização das lesões em cerca de 17,6% das lesões (6 em 34). [10]

O maior estudo foi realizado em 2008 na Croácia por **Cikojevic et al**, um estudo prospetivo com 142 doentes, que demonstrou valores mais baixos de sensibilidade (79.6%) e especificidade 100% em lesões da laringe analisadas Intra operativamente, tendo concluído que a EC era preferível à biópsia. A sensibilidade foi menor porque a análise com EC falhou no diagnóstico em 10 dos 142 doentes, mas os autores atribuem este resultado aos critérios de malignidade que tomaram, sugerindo que possam ter sido demasiado restritivos.

Por outro lado, enquanto que na análise histopatológica o diagnóstico é feito à base de alteração celular, na EC o diagnóstico baseia-se na aparência celular. A sua maior dificuldade foi diferenciar entre carcinoma in situ (cic) e o carcinoma efetivamente invasivo. [29]

No estudo alemão prospectivo em 2010 de **Warneck et al**, com 42 doentes, foi detetada sensibilidade 90%, especificidade 93,75% para lesões da faringe, hipofaringe e laringe, onde apesar da sensibilidade ser menor, a especificidade é superior. Este estudo concluiu que quanto mais experiente é o observador, maior a sensibilidade da EC, aumentando de sensibilidade 70% e especificidade de 90,6%.

No entanto, também é referido que no estudo, o médico ORL teve a tendência de sobrestimar as lesões, talvez influenciado pela expectativa de detetar lesões malignas ou suspeitas, que necessitassem da biópsia, apesar de ao médico terem sido ocultadas as histórias clínicas dos doentes. [30]

Por sua vez, na China, o estudo prospectivo em que se detetaram os maiores valores foi em 2002, por **Pak et al**, onde é calculado 100%, tanto para sensibilidade como para especificidade, recorrendo a 64 doentes com carcinoma da nasofaringe previamente irradiado com radioterapia. Este estudo veio mostrar que a EC pode ser usada para estimar o grau de lesão pós-radioterapia com aparecimento de metaplasia e para acompanhar os doentes em *follow-up*, através de avaliações seriadas, de modo a prever áreas que possam estar em maior risco de recidiva do cancro previamente excisado, evitando múltiplas biópsias. E isto é possível mesmo em mucosa aparentemente saudável. [31]

De realçar que no estudo alemão de **Arens et al**, em 2003, a EC foi complementada com autofluorescência durante a microlaringoscopia a 83 doentes, denominando-se de “**compact endoscopy**”, tendo-se calculado valores elevados de sensibilidade de 94.7% e especificidade 95.5%. Nesta técnica, a perda da fluorescência verde é observada em áreas com células portadoras de fenótipos displásicos ou já em estádios de carcinoma, quer *in situ*, quer invasivo, devido ao aumento das dimensões dos seus núcleos.

Nos casos em que ocorreram falsos-positivos, estes deveram-se à cicatrização do espaço de Reinke, com perda das fibras elásticas e à infiltração linfoplasmocitária das zonas inflamatórias. [32]

Mais recentemente, no estudo preliminar realizado em 2014 pela equipa Indiana **Mishra e cols.**, foram estudadas 34 lesões úlcero-proliferativas, 19 leucoplasias, 9 eritroplasias, 5 líquen plano e 7 fibroses submucosas.

O diagnóstico histológico foi positivo para malignidade em 97.06% nas lesões úlcero-proliferativas, 10.53% de leucoplasias, 33.33% das eritroplasias, enquanto que no diagnóstico por EC as percentagens foram 94.12%, 5.26% e 11.11%, respetivamente.

Não se detetou malignidade em ambas as técnicas no líquen plano e na fibrose submucosa. Comparado com o diagnóstico histológico, a EC demonstrou uma sensibilidade de 84.21% e especificidade de 94.44%, *accuracy* 89.19%. VPP (valor preditivo positivo) 94.11% enquanto que o VPN (valor preditivo negativo) foi 85%.

A sensibilidade de 84.21% é apontada por não detetar carcinoma *in situ* e carcinomas em estádios muito precoces, que se localizam ainda em planos profundos, a que a EC não tem acesso, pela não penetração do corante e da luz. [8]

Assim, pode haver algum atraso no diagnóstico, pelo menos até que as células comecem a surgir à superfície.

Em Portugal, em 2016, **Santos A.** apresenta na sua tese de doutoramento 148 casos de lesões persistentes na cavidade oral com mais de 3 semanas avaliados com endoscopia de contacto. Os seus resultados revelam 21% lesões clinicamente malignas, 58% lesões potencialmente malignas e 21% lesões clinicamente benignas.

Esta avaliação foi realizada segundo critérios celulares e vasculares. Estes doentes tinham idades entre 18 a 84 anos, sendo na sua maioria homens. De referir que 47,3% dos doentes eram fumadores ativos, sendo que dos 52,7% eram ex-fumadores, em diferentes graus (UMAs desde 40 a 80).

Em relação aos hábitos alcoólicos, apesar da maioria (54%) não apresentar consumos, é de notar que 26%, pertencentes aos com consumos, apresentavam consumos moderados.

Macroscopicamente as lesões eram preponderantemente queratinizadas (brancas) em 43%, sendo vermelhas em apenas 2,7%. A localização foi preferencial na língua em 37,8%, coincidente com a literatura, seguindo-se a gengiva e a mucosa jugal com 13,5%.

Em relação à EC, detetou-se sensibilidade de 96,7% e especificidade de 97,5%, no diagnóstico de malignidade. Estes valores confirmam os resultados obtidos em estudos anteriores, já descritos anteriormente.

De referir que em relação aos critérios celulares, o parâmetro com maior sensibilidade é a hiperqueratose com 100%, sendo que as restantes apresentam 96,7%.

Relativamente aos critérios vasculares, o parâmetro com melhor sensibilidade é o padrão vascular heterogéneo, com sensibilidade 96,7%, restantes variam entre 83%-73%. A especificidade também é alta com 97,5%. [1]

2.4. Outras técnicas de rastreio e diagnóstico

Para além da EC, inserida nos sistemas de imagem óticos, existem outros métodos comumente usados por médicos dentistas como o VIZILITE, que consiste na utilização de quimiluminescência com comprimentos de onda específicos e que permitem distinguir mucosa normal de lesões orais brancas ou displásicas. Isto porque a mucosa normal absorve o comprimento de onda e a região queratinizada ou lesões displásicas com elevado conteúdo nucleico refletem-na. Também existem técnicas de autofluorescência como o sistema VELSCOPE em que se estimula a fluorescência a partir de feixes de luz intensos que excitam os tecidos, visualizando-se uma perda de sinal nas regiões com alterações significativas. No entanto, esta técnica está envolta em alguma polémica. [33]

Por fim, a técnica IDENTAFI 3000 combina técnicas de imagem com fluorescência para mapear regiões que necessitam de ser biopsadas, apresentando sensibilidade de 82% e especificidade de 87%. [34]

Outras técnicas não-invasivas no cancro oral que têm sido desenvolvidas são a utilização de corantes como azul de metileno já desde 1980 (tolonium chloride or toluidine blue dye) que se ligam ao DNA e identificam regiões com maior conteúdo nucleico que vão corresponder a lesões malignas ou displásicas.

Também existem kits de biópsia esfoliativa epitelial para identificar células displásicas através do teste Papanicolau e análise microscópica, mas que falham em não informar sobre a arquitetura do tecido e de apenas informarem do resultado muito tempo depois.

Por fim, também de referir análises da saliva, que cada vez mais é vista como um espelho do organismo, onde são secretadas substâncias que podem ser usadas como biomarcadores. Exemplos disto são a recente aplicação na doença dentária e peridentária, cancro da oral e da mama, doenças das glândulas salivares e também em doenças sistémicas como HIV e Hepatite C, ainda aguardando validação e desenvolvimento científico. [35]

Os sistemas óticos de imagem permitem detetar alterações mínimas tecidulares como alterações arquiteturais, expressão de biomarcadores específicos, vascularização e angiogénese e efetuar estudos de perfusão.

Estes métodos apresentam vantagens e desvantagens e infelizmente na sua aplicação na comunidade não têm conseguido provar alterar o panorama, pois os doentes continuam a apresentar-se tardiamente no curso da doença. [5]

2.5. Vantagens da Endoscopia de contacto na cavidade oral:

A EC é um método não-invasivo, simples, rápido, repetível, in vivo e in situ, permite a avaliação de áreas amplas e múltiplas, podendo ser examinadas rapidamente, evita riscos da biópsia, ajuda na decisão do melhor local a ser biopsado, ajuda a decidir no alargamento de margens cirúrgicas, no mapeamento tumoral, permite a obtenção de resultados imediatos, aplicável no doente em ambulatório e durante a cirurgia no bloco, pode ser combinada com outras técnicas, mesmo antes de se fazer a excisão e pode ser guardada em formato digital. [2]

Para além disso, evita efeitos da cirurgia como hemorragia infeção e cicatriz e não danifica a mucosa para observações posteriores.

Na literatura mais recente ainda não se recomenda que a EC substitua a biópsia, pelo menos o que é sugerido é usar para se avaliar quais as áreas que devem ser avaliadas por biópsia e avaliação por *follow-up* seriadas. [8]

Paralelamente, a endoscopia de contacto é um excelente método para identificar as alterações iniciais do HPV, que atualmente são encontradas com maior frequência e são um problema de saúde pública.

A EC apresenta possibilidade de avaliar intra-operativamente e em tempo-real a mucosa ou tecido em dúvida, avalia a microvasculatura que poderá dar mais dados do que avaliar por si só as células do tecido ao microscópio que apresentam artefactos devidos à preparação no frio, na parafina ou com corantes. [10]

Apesar da EC ser preponderantemente comparado unicamente com a avaliação histopatológica da biópsia, é premente a associação desta às novas técnicas de análise de tecidos *in vivo* e *in situ*.

É descrito que apesar da curva de aprendizagem, após a correta aprendizagem da técnica é possível realizar o procedimento de forma rápida. [11]

2.6. Limitações da Endoscopia de contato:

As principais limitações são a incapacidade de avaliar a displasia de grau muito baixo/muito precoce e em diferenciar carcinoma in situ (cic) de carcinoma invasivo. Isto porque a displasia muito precoce aparece junto à membrana basal, que não é visível na EC.

No entanto, a compreensão das alterações da angiogénese, valorizando dados objetivos como a irregularidade, as dismorfias, o fluxo, a verticalização, pode ser a chave, por refletirem a rutura da membrana basal.

Dificuldades encontradas são manter o endoscópio estável e dificuldade no controlo hemorrágico durante a análise de lesões com mucosa friável, a ocorrência de artefactos causados pela precipitação do corante nos tecidos, a interferência pela saliva que acaba por lavar o corante. Não são apontados efeitos adversos. [5]

Outra desvantagem da técnica é que não é possível graduar a displasia, pois todas as camadas se encontram sobrepostas na observação, enquanto que no diagnóstico histológico o temos, pois é possível realizar o corte. Assim, apenas se baseia na arquitetura celular e vascular, a partir de um eixo (visto de cima).

No entanto, a combinação da estrutura celular com a informação vascular é só proporcionada pela endoscopia de contacto, nesse aspeto sendo superior à própria anatomia patológica simples.

Outro motivo para sensibilidade não ser mais alta é a curva de aprendizagem dos médicos, em outros estudos com profissionais bem preparados chega-se a identificar sensibilidades que rondam os 100%. [8]

Estas desvantagens levaram à investigação de novos meios de diagnóstico menos invasivos, de forma a se obter informação acerca da histopatogénese *in vivo*. São exemplos a utilização da fluorescência (5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX), autofluorescência com laser de hélio cádmio, a NBI (Narrow band imaging), Tomografia por coerência ótica (TCO). [8]

3. TECNOLOGIAS ASSOCIADAS À ENDOSCOPIA DE CONTACTO

A Endoscopia de Contacto apresenta-se bastante promissora.

Neste momento, ainda muito há a fazer, quer na vertente técnica, quer na questão da formação técnica. O futuro poderá levar a utilização da EC em contexto de consulta, de forma rotineira.

Múltiplos estudos têm analisado o papel da EC na cavidade oral, faringe e laringe, fossas nasais, carcinoma nasofaríngeo e até noutros órgãos pela ORL e por outras especialidades.

Esta técnica está a ser aplicada também com outros objetivos.

Por exemplo, durante a tiroidectomia, de forma a localizar o tecido paratiroideu, para ter a certeza de que não se removem as paratiroides, ou até para identificar o nervo laríngeo recorrente. Duas estruturas difíceis de observar e de ter a certeza da sua localização durante esta cirurgia e que a sua lesão é uma consequência importante deste tipo de cirurgia. [36]

Para além da aplicação na cirurgia da tiroide, a EC poderá ter aplicação na identificação de células malignas na neoplasia do pâncreas [37] e também apresenta aplicações em neurocirurgia, nomeadamente na avaliação da microvasculatura dos nervos periféricos. [38]

Para além de desenvolvimentos na adaptação da técnica endoscópica à cavidade oral, também se estão a desenvolver corantes que penetrem mais profundamente.

Adicionalmente à técnica em si, existem desenvolvimentos em programas informáticos que auxiliam o cirurgião a analisar os padrões celulares e microvasculares. [10]

No horizonte, temos melhoramentos na ótica digital e programas de processamento de imagem obtida para se melhorar a resolução das camadas mais profundas, de forma a aumentar a sua sensibilidade (falha em não identificar as camadas mais profundas). [11]

Também são emergentes as técnicas de *enhancement* e técnicas digitais automáticas como contagem automática de células e cálculo do tamanho das células e nucléolos, cálculo do rácio núcleo-citoplasma, medição automática do número e calibre dos microvasos, bem como a taxa de eritrócitos no fluxo. [2]

É muito possível que num futuro próximo a EC seja uma técnica muito útil no rastreio. Os LMIC poderão apostar na prevenção primária pois irá ser custo-benéfica. Mais estudos serão necessários para avaliar o custo-benefício nestes países.

Também se deverá encorajar a população a participar nos rastreios em especial as pessoas em alto risco, que costumam não ser as que mais aderem a estas iniciativas.

O futuro deverá passar em tornar a resolução mais fidedigna, particularmente mais importante quando se usam ampliações maiores como 150x e forma de estabilizar o endoscópio nestas grandezas, onde se gera instabilidade.

É de referir um estudo recente japonês de 2018, de **Miyamoto I. et al**, em que se realizou a técnica da EC com ampliação de 380x, muito superior ao normalmente usado na prática clínica e nos estudos anteriores, comparando com o estudo das mesmas através da técnica NBI.

A EC em ultra-ampliação é referida como “**endocistoscopia**” e foi usada em apenas 9 doentes com lesões da mucosa oral, tendo os autores ressaltado a importância da avaliação microvascular de forma dinâmica, tendo em conta parâmetros como o fluxo dos eritrócitos. [39]

Seguidamente apresenta-se a **Enhanced contact endoscopy (ECE)**, que corresponde à EC melhorada através de técnicas de melhoramento endoscópico como a NBI (narrow band imaging) e SPIES (Storz professional image enhancement system).

Neste estudo de 2016 de **Carta et al** [12], analisou-se a mucosa oral de 42 doentes com lesões suspeitas, através da utilização da ECE, acoplado o sistema SPIES à EC já conhecida, sendo descrita desde a normal, hiperplasia, displásica, carcinoma e inflamatória.

Os padrões vasculares foram comparados à histologia, mostrando que os padrões vasculares da endoscopia são quase sempre constantes em comparação com o diagnóstico histológico em 38/42 doentes.

Tendo sensibilidade e especificidade de praticamente 100%, no que concerne a diferenciar lesões malignas de não-malignas. A sensibilidade, especificidade, VPP (valor preditivo positivo) e VPN (valor preditivo negativo) para diferenciar mucosa normal e lesões inflamatórias das lesões hiperplásicas, displásicas ou carcinoma foram 96.6%, 93.3%, 98.2%, 87.5% e 95.9% respetivamente.

É concluído que de facto, associar técnicas de *image enhanced endoscopy* é possível incrementar a *accuracy*.

A displasia e o cancro do trato aerodigestivo superior apresentam neoangiogénese substancial, devido à proliferação e migração da vasculatura existente, aparecendo como alterações microvasculares subepiteliais e epiteliais.

Realmente, a neoangiogénese é um pré-requisito para a progressão das lesões tumorais invasivas e verifica-se que quanto maior é o grau de displasia, maior é a alteração microvascular da mucosa.

A NBI apresenta sensibilidade 84-96% e especificidade 94-98%, tendo já sido provado em outras especialidades como a gastroenterologia, onde a NBI pode distinguir com sucesso entre lesões neoplásicas e não-malignas e também em diferentes graus de diferenciação de adenocarcinoma. [12]

Mais recentemente, surgiu a **SPIES** (Storz professional image enhancement system) que consiste num sistema digital de pós-processamento e que enfatiza a diferença entre os diferentes comprimentos de luz captados, aumentando o contraste entre diferentes tecidos e células. [40]

Essa técnica, ao contrário da **NBI** (narrow band imaging), não utiliza uma fonte de luz num determinado comprimento de luz. A separação dos comprimentos de onda é realizada por algoritmos digitais incorporados no sistema e realizam um melhoramento da imagem captada, permitindo um discernimento maior da vasculatura e da superfície da mucosa. [40]

A mucosa é frequentemente afetada por lesões que fogem à linha neoplásica como condições inflamatórias ou infecciosas (periodontite ou líquen) e a diferenciação para as neoplásicas pode ser difícil na avaliação macroscópica. Daí a importância de técnicas auxiliares.

Neste estudo de 2016 sobre a ECE, realizou-se a junção das técnicas CE com NBI e SPIES. Este grupo também já realizou estudos sobre o estudo na laringe e hipofaringe.

Foram considerados como controlo as avaliações feitas exclusivamente com EC e depois comparou-se com as técnicas, posteriormente realizou-se histologia por biópsia.

Vascular pattern	Diagnosis	Description
Type 0	Normal mucosa	Thin and regular subepithelial vessels connecting with a thicker and deeper vascular network running parallel to the epithelium
Type I	Inflammation	The subepithelial vessels are increased in number and size with irregular and sometimes crossing directions
Type II	Hyperplasia	(a) Capillary Loops (CLs) are visible running toward the surface; in this phase, CLs are generally still very thin and short arising from the underlying inflammatory vasculature, with a scattered distribution (b) The deeper inflammatory vascular network is not visible and only the elongated CLs can be easily seen. In case of vegetating keratosis, the deeper inflammatory vascular network is often not visible and the elongated CLs are difficult to be seen.
Type III	Mild-moderate dysplasia	Vascular changes become progressively more consistent, with elongated small vessels in the typical "bobby-pin" shape but some arborescence appears at the end of the CLs
Type IV	High-grade dysplasia/carcinoma in situ/invasive carcinoma	The irregular vascularization of the chorion is more evident and CLs appear significantly dilated, with various shapes and a wide range of vascular architectural changes as corkscrews or "tree-like" patterns

Tabela 1: **5 padrões vasculares**, 0-IV, observáveis na ECE. de Carta et al [12]

Neste estudo, as limitações da EC relacionadas com a dificuldade em obter informação de camadas mais profundas foi ultrapassado através da utilização simultânea da NBI e SPIES, pois facilitou o melhoramento da visualização da microvasculatura, em vez de se focar apenas na visualização das células.

Outras limitações ao estudo foram o aparecimento de "dark spots" na superfície da mucosa quando se utiliza a NBI e SPIES. A proliferação microvascular foi confirmada através de imunohistoquímica com CD-31. Detetou-se um envolvimento submucoso microvascular constante relacionado com inflamação do tumor, tornando-se mais progressivas, desde a

aparência “bobby pin”, a aparência “em saca-rolhas” da displasia e até à “aparência em árvore” do CPC. [12]

A hiperplasia e a displasia de grau ligeiro mostram o mesmo padrão de microvasculatura com diferenças *minor* entre si, que diferem em extensão, dilatação, ondulação e diferentes formatos.

É entre a hiperplasia e as displasias de graus mais baixos que esta técnica se torna menos sensível, mas mesmo assim com sensibilidade muito boa de 93.15%. De referir que a utilização da ECE detetou lesões síncronas que não tinham sido identificadas *à priori* pela avaliação standard da cavidade oral (6 adicionais). [12]

Os achados deste estudo ainda são preliminares pois a cavidade oral tem diferentes tipos de epitélio e a técnica requer certamente uma curva de aprendizagem considerativa, mas é de concluir que a sua utilização é de grande importância sem alargar o tempo de avaliação do doente.

A ECE com ampliação 60x é melhor do que usar apenas a NBI ou SPIES macroscopicamente pois existe uma sobrestimação das lesões contribuindo para biópsias desnecessárias.

A utilidade da técnica é apontada como fornecer informação *real-time* durante a examinação do doente, evitar as biópsias e os seus efeitos, e no caso de lesões com diferentes padrões vasculares poder limitar a extensão da biópsia para as zonas com maiores graus da classificação (III e IV). [12]

4. CONCLUSÃO

O Cancro Oral, pela sua prevalência e morbilidade relacionada com o tratamento, tem tido como técnica de diagnóstico de eleição a biópsia excisional, para análise histopatológica. No entanto, o diagnóstico tardio desta doença provoca tratamentos mutilantes, sendo premente desenvolver meios para diferenciar lesões benignas, de potencialmente malignas.

Enquadrado numa maior sensibilização geral da sociedade e de informação específica para os profissionais de saúde há ainda que encontrar técnicas e estratégias para se conseguir tornar o diagnóstico mais precoce das lesões.

Com estas premissas, surge a Endoscopia de Contacto, que proporcionando uma observação mais detalhada, não-invasiva. e *in vivo e in situ* pode aumentar a sensibilidade da observação clínica, permitindo perceber quais as lesões que não apresentam carácter maligno, detetar precocemente lesões malignas e neste momento guiar o processo de biópsias.

Os estudos mais recentes nesta área começam já sugerem a utilização da Endoscopia de Contacto como substituição da biópsia no diagnóstico do cancro oral, pois apresenta elevados valores de sensibilidade e especificidade, em vários estudos. No entanto, ainda falta provar com estudos mais alargados a verdadeira utilidade desta técnica no rastreio do cancro oral.

O início desta técnica localiza-se em Portugal, na Faculdade de Medicina de Lisboa, e é mencionada em inúmeros artigos como o ponto de viragem da técnica, da ginecologia para a otorrinolaringologia.

Esta técnica é vantajosa, permite avaliar as camadas mais superficiais da mucosa, permitindo aferir a arquitetura celular e a microvasculatura. Estes dados são úteis para detetar lesões pré-malignas e lesões malignas, realizar *follow-up* seriado de lesões suspeitas como a leucoplasia e líquen plano, e por fim para avaliação de margens ressecadas para se saber se é necessário alargar a ressecção.

É de referir que a microvasculatura parece atribuir mais informação ao potencial maligno, do que apenas a análise histopatológica de um corte em parafina da lesão que, para além de apresentar inúmeros artefactos, tem uma especificidade menor.

É cada vez mais reconhecido que a avaliação *in vivo* e *in situ* da lesão poderá permitir uma melhor compreensão da mesma, de tal modo, que a classificação em 5 estádios, de 0 a IV, recorrendo à ECE (enhanced contact endoscopy), correspondente à combinação da EC com técnicas como a NBI e a SPIES, pode permitir classificar o padrão microcirculatório e garantir a correspondência aos diferentes estádios histológicos. Isto porque a angiogénese assume uma importância de relevo nos carcinomas e as lesões tumorais são subsistemas dinâmicos.

No entanto, a grande limitação da EC continua em identificar displasias iniciais e carcinoma *in situ*, pois estas lesões encontram-se mais profundamente junto à lâmina basal, a “zona cinzenta” desta técnica, pois a luz e o corante não conseguem penetrar tão profundamente.

De qualquer forma, se se identificarem certas alterações vasculares associadas é muito provável a rutura da membrana basal o que acaba por dar informação sobre a profundidade.

Para o futuro, terá de se apostar em aprimorar o endoscópios, de forma a se adaptarem melhor à cavidade oral e à técnica de adesão à mucosa em si, investigar novos corantes que penetrem mais na mucosa, ou biomarcadores que por meio de fluorescência, por exemplo, possam identificar tecidos suspeitos.

Também estão em desenvolvimento softwares que permitem avaliar automaticamente parâmetros como contagem automática de células por campo ou a morfologia dos microvasos.

É muito provável que com a utilização dos sistemas de inteligência artificial, a imagem de alta definição, uma vez captada por qualquer médico possa ser classificada por um sistema que permita definir valores de probabilidade que sirvam de filtro para aumentar o poder discriminativo útil no nível do rastreio.

Agradecimentos

Com a conclusão deste trabalho, recordo com saudade os anos que tão rápido passaram na Faculdade de Medicina de Lisboa.

Em primeiro lugar, quero agradecer o apoio que recebi do Professor Óscar Dias e a sua gentileza em fornecer as imagens, fruto do trabalho do Centro de Investigação ORL da FMUL-ISAMB e da Clínica Universitária de ORL da FMUL, bem como a forma entusiasta com que me recebeu para este trabalho, que tanto lhe diz.

De seguida, agradeço a presença e o apoio interminável dos meus pais e da minha irmã ao longo de todo o meu percurso pessoal e académico.

Por fim, tenho a agradecer aos meus amigos, aos de sempre, e aos que conheci na faculdade e que são agora para ficar. Só assim fez sentido estudar o belo curso da Medicina.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- [1] Santos A., A endoscopia de contacto utilizada por clínicos. contribuição para o diagnóstico do cancro na mucosa oral humana, 2016, Tese de Doutoramento em Cirurgia e Morfologia Humana na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa
- [2] Mishra A. et al, Contact endoscopy – a promising tool for evaluation of laryngeal mucosal lesions, 2013, Journal of laryngology and voice
- [3] Hamed M. et al; oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities, 2014, Journal of dental research, dental clinics, dental prospects
- [4] Sankaranarayanan R. et al, Cancer: Disease Control priorities, Third Edition (volume 3) – Chapter 5 - Oral cancer: prevention, early detection, and treatment, 2015, NCBI bookshelf
- [5] Diana M, Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions, 2013, International journal of oral science
- [6] Ho M. et al, Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in a multidisciplinary clinic, 2013, British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
- [7] Raj C. et al, The cost-effectiveness of community-based screening for oral cancer in high-risk males in the United states: a markov decision analysis approach, 2011, The laryngoscope - The American laryngological, rhinological and otological society
- [8] Mishra C. et al, Contact Endoscopy of mucosal lesions of oral cavity: Preliminary experience, 2014, Medical Journal armed forces India
- [9] Andrea M e Dias O, Atlas of rigid and contact endoscopy in microlaryngeal surgery, 1995, lippincott – raven publishers
- [10] Dowthwaite S. et al, Contact endoscopy as a novel technique in the detection and diagnosis of oral cavity and oropharyngeal mucosal lesions in the head and neck, 2014, The journal of laryngology & otology
- [11] Szeto C. et al, Contact Endoscopy as a novel technique in detection and diagnosis of mucosal lesions in the head and neck: a brief review, 2011, journal of oncology
- [12] Carta F. et al, Enhanced contact endoscopy for the assessment of the neoangiogenic changes in precancerous and cancerous lesions of the oral cavity and oropharynx, 2016, European archives of otorhinolaryngology
- [13] Katchburian E. et al, Histologia e Embriologia Oral, 2012, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- [14] Avery J.K., Oral Development and Histology. (2001). New York: Thieme.
- [15] Avery J.K. et al, Principios de Histología y Embriología Bucal com orientación clínica, 2007, Elsevier.
- [16] Ministry of Health. National Cancer Control Programme, Sri Lanka. Cancerincidence data: Sri Lanka year 2000. 6th Publication. Maharagama: NCCP; 2005.
- [17] Amarasinghe H., Derivation and Validation of a Risk-Factor Model for Detection of Oral Potentially Malignant Disorders in Populations with High Prevalence, 2010, British Journal of Cancer
- [18] Downer M. , A Systematic Review of Test Performance in Screening for Oral Cancer and Precancer.”, 2004, Oral Oncology.
- [19] Fernandez G., An Evaluation of the Oral Cancer Control Program in Cuba.” Epidemiology, 1995
- [20] Patel S., TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity among Diversity, 2005, CA: A Cancer Journal for Clinicians

- [21] Woolgar J., Histopathological Prognosticators in Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma.”, 2006, Oral Oncology
- [22] Blanchard P. et al, Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): A Comprehensive Analysis by Tumour Site., 2006, Radiotherapy and Oncology
- [23] Warnakulasuriya S., Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. 2007, J Oral Pathol Med
- [24] Mortazavi H., Oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities. 2014, J Dent Res Dent Clin Dent Prospect
- [25] Sánchez E., Solitary keratoacanthoma selfing-healing proliferation that frequently becomes malignant. 2000, Am J Dermatopathol
- [26] Wallace D, Section of urology – meeting 26 october 1972, colume 66 May 1973
- [27] Watkinson J et al, Scott-brown’s otorhinolaryngology and head and neck surgery: Volume 1 – Basic sciences endocri surgery rhinology, edition 8, 2018
- [28] Hamou J., Hysteroscopy and microcolpohysteroscopy. In Text and atlas Norvalk Conn: Apleton and Lange;1991.
- [29] D. Cikojević, et al, Comparison of contact endoscopy and frozen section histopathology in the intra-operative diagnosis of laryngeal pathology, 2008, *Journal of Laryngology and Otology*, vol. 122, no. 8
- [30] A. Warnecke et al, Contact endoscopy for the evaluation of the pharyngeal and laryngeal mucosa, 2010, *Laryngoscope*, vol. 120, no. 2
- [31] M. W. Pak, et al, In vivo diagnosis of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma by contact endoscopy, *Laryngoscope*, vol. 112, no.8, part 1
- [32] C. Arens et al, Compact endoscopy of the larynx, *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*, vol. 112, no. 2
- [33] Huber MA, et al, Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study. *Quintessence Int* 2004
- [34] Roblyer D, et al. Objective detection and delineation of oral neoplasia using autofluorescence imaging. *Cancer Prev Res* 2009
- [35] Forde MD, et al. Systemic assessments utilizing saliva: part 1 general considerations and current assessments. *Int J Prosthodont* 2006
- [36] Dedivitis R.A. et al, Contact endoscopy for intraoperative parathyroid identification. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003
- [37] Eguchi H. et al, Real-time and the in vivo detection of minute cancer invasion to the portal-superior mesenteric vein using contact endoscopy during a pancreatic cancer resection. *The American Journal of Sugery*. 2009
- [38] S. Senger et al, Imaging of Microhemodynamics in Peripheral Nerves by Contact Endoscope, 2018, world neurosurg
- [39] Miyamoto I, et al. Endocytoscopy for in situ real-time histology of oral mucosal lesions, 2018, *Int J Oral Maxillofac Surg*
- [40] Staníková L. et al, Comparison of narrow band imaging and the Storz Professional Image Enhancement System for detection of laryngeal and hypopharyngeal pathologies, 2018, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*