



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CANCROS ORAIS : FATORES DE RISCO E LESÕES
ASSOCIADAS**

Trabalho submetido por
Ilan Marcel Salomon Habib
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CANCROS ORAIS : FATORES DE RISCO E LESÕES
ASSOCIADAS**

Trabalho submetido por
Ilan Marcel Salomon Habib
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

Setembro de 2022

Agradecimentos:

Quero agradecer em primeiro lugar ao meu orientador, o Professor Doutor Carlos Zagalo, pelo seu apoio, disponibilidade e pedagogia de modo que tivesse sido possível escrever esta tese, e pelo ensino em várias cadeiras durante o curso.

Aos professores do júri pela honra que me dão por avaliar e dispensar um tempo ao meu trabalho final de curso.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, aos seus docentes, funcionários e alunos, por me terem acolhido neste magnífico país que é o Portugal, por me terem permitido adquirir conhecimentos e valores éticos para esta profissão que vão ser essenciais para o resto de minha vida profissional e pessoal.

Quero agradecer particularmente à minha família por ter sempre acreditado em mim nos meus projetos e ambições de vida, nos melhores momentos como nos mais complicados.

Aos meus pais, Eric e Romy, por querer sempre o melhor para mim. Por terem insistido na transmissão de todos os valores que fazem a pessoa que eu sou hoje. Por todo o amor, a compaixão e a educação que me deram.

À minha irmã, Shirel, que sempre me motivou a ser um modelo a seguir, pelo amor que ela sempre me deu e pelo orgulho que tenho em vê-la crescer e tornar-se uma pessoa mais extraordinária cada dia.

Ao meu irmão, Yohan, por ser meu apoio na vida, meu melhor amigo, uma pessoa que me inspira cada dia mesmo nos seus defeitos.

Aos meus avós, Max, Genevieve, Marcel e Dolly pelo amor e motivação que me deram, pelo exemplo que queriam sempre me mostrar.

Aos meus amigos de sempre e para sempre Noé, Julien, Adam, David e Marine aos meus amigos que encontrei na faculdade e que nunca poderia esquecer, Theophane, Rachida, Alex, Sofia, Lola marcaram momentos inesquecíveis na minha vida e entraram no meu coração para sempre.

A todas as pessoas também aqueles que não mencionei, que me deram a motivação para realizar o meu sonho, esta tese é para vocês.

Resumo:

A cavidade oral é a área onde se encontram os cancros mais comuns das vias aerodigestivas superiores.

Os fatores de risco mais associados são o tabagismo e o consumo de álcool, embora haja outros fatores envolvidos.

Os cancros da cavidade oral podem desenvolver-se a partir de lesões pré-existentes conhecidas como pré-cancerosas ou potencialmente malignas.

Estas lesões incluem leucoplasia, eritroplasia, líquen erosivo entre outras.

Os carcinomas continuam a ser os tumores responsáveis pela maior parte da patologia maligna da cavidade oral e, na maioria dos casos, surgem como lesões que mais tarde podem malignizar.

O diagnóstico é difícil e deve ser feito precocemente, a fim de garantir um tratamento o mais eficaz possível.

Apesar do grande número de casos a nível mundial, este tipo de patologia mantém-se ainda pouco conhecida do público em geral e os diagnósticos são feitos, de forma geral, tardiamente.

Palavras-chaves : Cancro Oral; Lesões pré-cancerosas; Leucoplasia; Fatores de risco

Abstract:

The oral cavity is the area where the most common cancers of the upper aerodigestive tract are found.

The most associated risk factors are smoking and alcohol consumption, although there are other factors involved.

Cancers of the oral cavity can develop from pre-existing lesions known as pre-cancerous or pre-malignant.

These lesions include leukoplakia, erythroplakia, lichen planus among others.

Carcinomas remain the tumours responsible for most cancers of the oral cavity and in most cases, they arise as lesions that may later malign.

Diagnosis is difficult and should be made early, to ensure the most effective treatment possible.

Despite the large number of cases worldwide, this type of pathology is still little known to the public and diagnoses are generally made late.

Keywords : Oral Cancer; Precancerous Lesions; Leukoplakia; Risk Factors.

Índice geral:

Resumo:	1
Abstract:	3
Índice geral:	5
Lista de siglas:	7
Índice de figuras:	9
Índice de tabelas:	11
Introdução:	13
Desenvolvimento:	15
1 Os cânceros orais	15
1.1 Generalidades	15
1.1.1 Epidemiologia	15
1.1.2 Anatomia	19
1.1.3 Histologia	21
1.2 Diversos tipos de tumores malignos	23
1.2.1 Carcinoma espinocelular (de células escamosas).....	23
1.2.2 Outros tumores orais	28
2 Fatores de risco dos cânceros orais	31
2.1 Fatores de risco reconhecidos	31
2.1.1 Fatores de risco em relação ao tabaco	31
2.1.2 Fatores de risco em relação ao álcool.....	33
2.1.3 Infeções virais	35
2.2 Fatores de risco associados	36
2.2.1 Higiene oral insatisfatória e traumatismos	37
2.2.2 Fatores nutricionais	38
2.2.3 Imunodeficiência	39
3 Lesões potencialmente malignas:	41
3.1 Lesões mais frequentes	41
3.1.1 Leucoplasia	41
3.1.2 Eritroplasia	45
3.1.3 Líquen Plano	47

3.1.4	Fibrose submucosa.....	51
3.1.5	Queilite actínica	54
Conclusão:		57
Bibliografia:		59

Lista de siglas:

CIS= Carcinoma in situ

CYP450= Citocromo P450

DNA= Ácido desoxirribonucleico

EBV= Vírus epstein-barr

EO= Eritroplasia oral

FOS= Fibrose submucosa oral

GLOBOCAN= Global burden of cancer study

HIV= Vírus da imunodeficiência humana

HNC= Head and neck cancer

HPV= Vírus do papilloma humano

IARC= International agency for research on cancer

IMC= Índice de massa corporal

LL= Líquen liquenoide

LP= Líquen plano

LVP= Leucoplasia verrucosa proliferativa

OIN= Neoplasia intra-epitelial oral

OLL= Lesões liquenoides orais

OLP= Líquen plano oral

OMS= Organização mundial de saúde

pH= Potencial de hidrogénio

pRB= Proteína retinoblastoma

QA= Queilite actínica

TC= Tomografia computadorizada

TGF= Fator do crescimento transformante

TNM= Classificação dos tumores malignos

TTM= Taxa de transformação maligna

UICC= Union for international cancer control

UV= Radiação ultravioleta

VADS= Vias aerodigestivas superiores

Índice de figuras:

Figura 1- Representação anatómica das vias aerodigestivas superiores numa secção sagital mediana, adaptado do artigo de Righini et al., 2008.....	19
Figura 2- Representação anatómica da cavidade oral, adaptado do artigo de Menard et al., 2019.....	20
Figura 3- Corte coronal na face na altura dos pré-molares, adaptado do artigo de Azevedo et al., 2016.....	23
Figura 4- Carcinoma de células escamosas da gengiva, adaptado do artigo de Menard et al., 2019.....	24
Figura 5- Forma ulcerativa de carcinoma de células escamosas, adaptado do artigo de Gauzeran e Saricassapian., 2013.....	25
Figura 6- Forma ulcero-vegetante de carcinoma de células escamosas, adaptado do artigo de Gauzeran e Saricassapian., 2013.....	26
Figura 7- Carcinoma verrucoso de células escamosas, adaptado do artigo de Gauzeran e Saricassapian., 2013.....	26
Figura 8- Leucoplasia homogénea do bordo lateral direita da língua, adaptado do artigo de Speight et al., 2018.....	42
Figura 9- Leucoplasia não homogénea, adaptado de Speight et al., 2018.....	42
Figura 10- Eritroleucoplasia da mucosa oral, adaptado do artigo de Woo, 2019.....	43
Figura 11- Leucoplasia verrucosa proliferativa, adaptado do artigo de Capella et al., 2017.....	44

Figura 12- Líquen plano da região dorsal da língua, adaptado do artigo de Yardimci, 2014.....	48
Figura 13- Líquen plano da mucosa oral com simetrias e reticulações, adaptado do artigo de Woo, 2019.....	50
Figura 14- Líquen plano papular, adaptado do artigo de Renaud-Vilmer e Cavelier-Balloy, 2017.....	50
Figura 15- Aspeto clínico da mucosa oral na fibrose submucosa oral, adaptado do artigo de Arakeri e Brennan, 2013.....	53
Figura 16- Queilite actínica do lábio inferior, adaptado do artigo de Paré e Joly, 2017....	55

Índice de tabelas:

Tabela 1- Dados de registo de cancro de quatros países do Reino Unido que mostram números de cancros das cavidades orais, cancros orofaríngeos e taxas de incidência normalizadas por 100.000 pessoas por ano e por sexo, adaptado de Conway et al., 2018..... 16

Tabela 2- Incidência e mortalidade por cancro GLOBOCAN, todas as idades, ambos os sexos por população, adaptado de Rivera 2015..... 17

Introdução:

Os fatores de risco para os câncros das vias aerodigestivas são múltiplos. Isto implica que o exame do doente com este tipo de cancro deva ser completa, pois, os efeitos conhecidos do tabaco e do álcool podem ser amplificados e agravados por outros fatores, tais como infecciosos ou ambientais por exemplo. (Righini et al., 2008)

As lesões orais potencialmente malignas têm um risco estatisticamente aumentado de progredir para o cancro, mas este risco varia de acordo com uma série de fatores do paciente e da lesão. É difícil prever o risco de progressão em qualquer paciente individual, e o médico deve fazer um balanço com base na avaliação de cada caso. (Speight et al., 2018)

Uma lesão pré-maligna oral é definida como qualquer lesão ou condição da mucosa oral com potencial para transformação maligna. O reconhecimento e gestão destas lesões pré-malignas e a compreensão do seu potencial para progredir para o cancro oral irá minimizar a morbilidade e mortalidade e ter um efeito direto na sobrevivência dos doentes. (Awadallah et al., 2018)

Os câncros da cavidade oral são responsáveis por uma grande proporção de todos os tumores malignos das vias aerodigestivas superiores. Mais de 90% destes câncros são carcinomas de células escamosas. As áreas mais frequentemente afetadas são a língua móvel e o pavimento da boca. Estes câncros podem por vezes desenvolver-se como resultado de lesões pré-existentes, para as quais a vigilância é essencial. O seu diagnóstico é baseado, em todos os casos, no estudo histológico da biópsia. Os avanços na imagem melhoraram a fiabilidade da avaliação. (Menard et al., 2019)

Os carcinomas de células escamosas da cavidade oral e dos lábios ainda têm uma incidência elevada e permanecem com prognóstico grave, em particular devido ao seu diagnóstico tardio. (Renaud-Vilmer & Cavelier-Balloy, 2017)

A elevada taxa de recidiva, bem como a frequência dos segundos locais explicam em grande parte a falta de melhoria da sobrevivência durante muitos anos. (Paré & Joly, 2017)

O objetivo deste trabalho é observar e identificar as diferentes manifestações orais que podem implicar um desenvolvimento do cancro oral a fim de melhorar a abordagem do

médico dentista graças a um diagnóstico precoce. Isto permite então de sensibilizar os doentes e em específico aqueles que apresentem fatores de risco.

Desenvolvimento:

1 Os cancros orais

1.1 Generalidades

1.1.1 Epidemiologia

Os dois principais indicadores da incidência do cancro são a mortalidade (o número de mortes por ano devido ao cancro) e a incidência (o número de novos casos por ano). (Lefebvre & Chevalier, 2012)

Quando se fala de cancros orais, é importante separar o cancro da cavidade oral do cancro orofaríngeo. Em 2016, mais de 3.700 pessoas foram diagnosticadas com cancro da cavidade oral, enquanto mais de 3.500 pessoas foram diagnosticadas com cancro orofaríngeo no Reino Unido. (Conway et al., 2018)

A tabela 1 mostra os números e taxas de incidência da cavidade oral e do cancro orofaríngeo nos homens e mulheres em Inglaterra, Irlanda do Norte, Escócia e País de Gales. A análise quantitativa destes dados baseia-se em características fundamentais para a epidemiologia do cancro e são classificados através dos seguintes critérios: topografia (local), morfologia (histopatologia) e comportamento tumoral (maligno, benigno, in situ). (Conway et al., 2018)

País/Género	Cancro da cavidade oral Taxa de incidência ()	Cancro do orofaríngeo Taxa de incidência ()	Ano
Inglaterra			
Mulher	4.8 por 100,000 (1309)	2.7 por 100,000 (712)	2016
Homem	7.3 por 100,000 (1779)	9.1 por 100,000 (2265)	
Irlanda do Norte			
Mulher	3.9 por 100,000 (34)	2.1 por 100,000 (18)	2016
Homem	5.9 por 100,000 (46)	6.8 por 100,000 (55)	
Escócia			
Mulher	5.6 por 100,000 (160)	2.7 por 100,000 (77)	2016
Homem	10.0 por 100,000 (240)	9.7 por 100,000 (247)	
País de Gales			
Mulher	3.7 por 100,000 (64)	2.9 por 100,000 (48)	2015
Homem	7.4 por 100,000 (112)	10.5 por 100,000 (159)	

Tabela 1- Dados de registo de cancro de quatros países do Reino Unido que mostram números de cancros das cavidades orais, cancros orofaríngeos e taxas de incidência normalizadas por 100.000 pessoas por ano e por sexo, adaptado de Conway et al., 2018

Uma revisão das estimativas globais pela Agência Internacional de Investigação do Cancro da Organização Mundial de Saúde (OMS IARC) mostra que em 2012, por exemplo, 202.000 casos de cancro da cavidade oral e 100.500 casos de cancro orofaríngeo foram identificados em todo o mundo. A proporção mais elevada registou-se na Ásia do Sul e Central com uma incidência sistematicamente mais elevada nos homens do que nas mulheres. A taxa global estimada para o cancro orofaríngeo era mais baixa, mas com um ratio masculino/feminino mais elevado. Estas análises mostram que a incidência de cancro orofaríngeo está a aumentar rapidamente, especialmente nos países desenvolvidos. Em oposição, as taxas de incidência de cancro da cavidade oral estão a estagnar ou a diminuir nos homens em todo o mundo, enquanto aumentam ligeiramente nas mulheres. Estas tendências em mudança são um fenómeno global explicado pela mudança dos fatores de risco da população. Com a evolução, este fenómeno explica-se pelo facto de

que a epidemia de tabagismo está a ser controlada enquanto surge uma epidemia de papilomavírus humano. (Conway et al., 2018)

Para o cancro oral, que inclui lábios, língua, gengivas, pavimento da boca, glândulas salivares e parótida, a base GLOBOCAN mostra que a taxa bruta e a taxa de incidência padronizada por idade (a nível mundial) são mais elevadas em regiões mais desenvolvidas, mas a mortalidade é mais elevada em regiões menos desenvolvidas, indicando alguma iniquidade social. (Rivera, 2015)

População	Incidencia/Numéros	Taxa Bruta	Taxas mundiais/idade	Risco acumulativo
<i>Africa</i>	13,484	1.5	2.7	0.30
<i>America</i>	49,200	5.2	4.1	0.48
<i>Mediterrâneo Oriental</i>	20,681	3.3	4.6	0.52
<i>Europa</i>	65,933	7.3	4.6	0.53
<i>Ásia do sudeste</i>	103,464	5.6	6.4	0.73
<i>Pacífico ocidental</i>	47,524	2.6	2.0	0.22
<i>Desenvolvimento humano muito elevado</i>	92,338	8.0	4.8	0.54
<i>Desenvolvimento humano baixo</i>	40,954	3.1	5.2	0.59
<i>GLOBOCAN regiões mais desenvolvidas</i>	100,823	8.1	4.7	0.54
<i>GLOBOCAN regiões menos desenvolvidas</i>	199,550	3.4	3.7	0.42

População	Mortalidade/Números	Taxa Bruta	Taxas mundiais/idade	Risco acumulativo
<i>Africa</i>	8,530	1.0	1.8	0.20
<i>America</i>	12,803	1.3	1.0	0.12
<i>Mediterrâneo Oriental</i>	10,997	1.8	2.5	0.30
<i>Europa</i>	25,202	2.8	1.7	0.19
<i>Ásia do sudeste</i>	65,734	3.5	4.1	0.48
<i>Pacífico ocidental</i>	22,068	1.2	0.9	0.09
<i>Desenvolvimento humano muito elevado</i>	26,970	2.3	1.2	0.14
<i>Desenvolvimento humano baixo</i>	25,238	1.9	3.3	0.39
<i>GLOBOCAN regiões mais desenvolvidas</i>	33,313	2.7	1.4	0.16
<i>GLOBOCAN regiões menos desenvolvidas</i>	11,2040	1.9	2.1	0.24

Tabela 2- Incidência e mortalidade por cancro GLOBOCAN, todas as idades, ambos os sexos por população, adaptado de Rivera 2015

Em França, com uma média estimada em cerca de 7000 novos casos e 1750 mortes por ano, os cancros da cavidade oral são o local principal dos cancros das VADS (35%) e são responsáveis por cerca de 1,2% da mortalidade por cancro. A idade média na altura do diagnóstico é de aproximadamente 60 anos para os homens e 64 anos para as mulheres. O aumento da incidência entre as mulheres tem sido observado durante vários anos, com um aumento da taxa de incidência de 51,7% entre 1980 e 2005. Esta tendência deve-se principalmente ao aumento do consumo de tabaco pelas mulheres nos últimos anos. No entanto, o ratio do sexo ainda mostra uma clara predominância masculina. Além disso, os esforços de prevenção bem como os avanços técnicos no tratamento do cancro (imagiologia, radioterapia) melhoraram as consequências pós-tratamento, mas sem qualquer mudança real na sobrevivência do paciente, que se manteve inalterada desde mais de 20 anos. (Paré & Joly, 2017)

Existem assim variações geográficas e de género, que são em grande parte explicadas por alterações no consumo de álcool e tabaco. Em geral, as taxas de incidência mais elevadas são observadas em alguns países europeus (Portugal, França, Bélgica), Ásia do Sul (Índia) e América do Sul (Brasil), enquanto as taxas mais baixas são observadas no Norte de África e Ásia Ocidental (Kuwait, Arábia Saudita). Com aproximadamente 11.610 novos casos em França em 2015 (68,99% dos quais eram homens), os cancros dos lábios, cavidade oral e faringe representam 3,02% de todos os cancros. (Menard et al., 2019)

Em 2018, estima-se que se registaram 354.864 novos casos de cancro do lábio e da cavidade oral. Nessa altura, representam 2% de todos os cancros a nível mundial. No mesmo ano, calcula-se que tenham ocorrido 177.384 mortes por cancro do lábio e da cavidade oral. Representam 1,9% da taxa de mortalidade para todos os cancros combinados. Estes cancros são pouco comuns antes dos 35 anos de idade. A sua taxa de incidência foi mais elevada entre os 50 e 59 anos de idade, mas permanece elevada até aos 84 anos de idade. Contudo, devido ao uso crescente do tabaco pelos jovens, mais de 25% dos casos são agora observados antes dos 50 anos de idade. Na Europa, nas últimas décadas, a prevalência de cancros orais em jovens com idades entre os 20-39 anos multiplicou-se por seis. (Bray et al., 2018)

1.1.2 Anatomia

Os cancros da cavidade oral são responsáveis por cerca de um terço de todos os tumores malignos das VADS e na maioria das vezes afetam a língua móvel e o pavimento da boca. (Menard et al., 2019)

A cavidade oral é o local mais comum para os cancros das vias aerodigestivas superiores (VADS). (Paré & Joly, 2017)

Os cancros das vias aerodigestivas superiores podem ser divididos em 3 grupos: cancros das glândulas salivares, cancros dos seios perinasais e cancros da cavidade oral, faringe e laringe. (Righini et al., 2008)

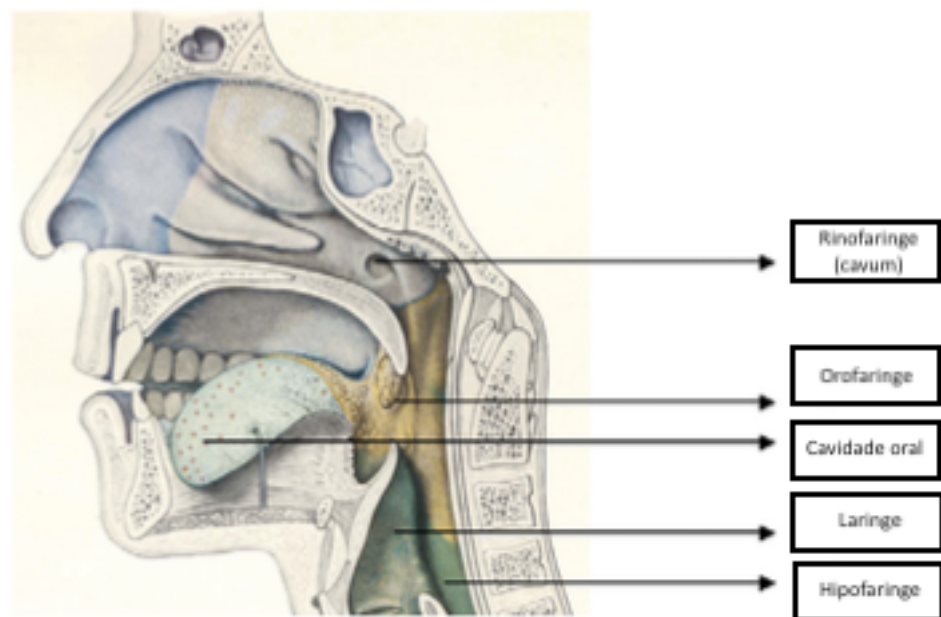


Figura 1- Representação anatómica das vias aerodigestivas superiores numa secção sagital mediana adaptado do artigo de Righini et al., 2008

Anatomicamente, a cavidade oral é constituída por várias partes. Inclui diferentes regiões, desde os arcos dentários até à junção com a orofaringe. A cavidade oral também compreende a região jugal, gengivas, lábios e vestibulo. Os principais cancros da cavidade oral encontram-se na língua móvel sendo que a maior parte se localiza nos bordos laterais, o que totaliza 20-30% dos casos. A base da língua não faz parte da

cavidade oral no sentido puramente anatômico, mas, a amígdala lingual constitui uma parte do anel linfoide de Waldeyer. O pavimento da boca é o segundo local mais comum e é responsável por 20-30% dos cânceros. Inclui as regiões laterais e uma parte anterior. Outras localizações menos frequentes de cânceros da cavidade oral são os lábios mucosos, com uma clara predominância do lábio inferior, a superfície interna das bochechas, a comissura intermaxilar, as gengivas ou o palato duro. O palato mole corresponde à região posterior do palato e é composto por um grande conjunto de músculos em oposição ao palato duro (região anterior do palato) que é uma componente óssea. (Paré & Joly, 2017)

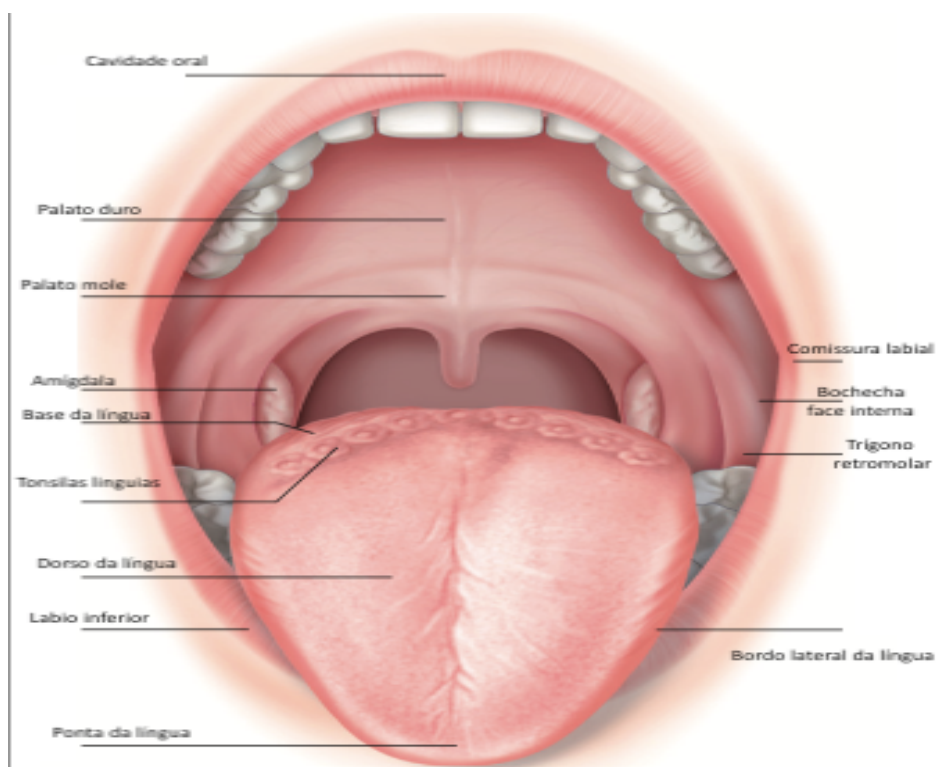


Figura 2- Representação anatômica da cavidade oral adaptado do artigo de Menard et al., 2019

A cavidade oral comunica com a orofaringe através do istmo das fauces. Atrás do terceiro molar encontra-se o trígono retromolar, uma superfície de mucosa triangular que cobre o ramo ascendente da mandíbula. A rafe pterigomandibular pode desempenhar um papel na extensão de certos tumores da cavidade oral (trígono retromolar, bochecha). Na parede lateral, o músculo bucinador ocupa a quase totalidade da bochecha. Insere-se no topo da maxila e desce sobre a mandíbula e a rafe pterigomandibular, o que lhe separa do músculo

constritor da faringe. O corpo adiposo da bochecha (bola de Bichat) está localizado entre o músculo bucinador e os músculos mastigatórios. Varia em tamanho e pode ser usado em cirurgia para corrigir pequenos defeitos. A parede superior separa a cavidade oral da cavidade nasal. É óssea anteriormente, suporta os arcos dentários superiores e corresponde ao palato ósseo. É muscular posteriormente e móvel e corresponde ao palato mole, que faz parte da orofaringe. O pavimento da boca é constituído por três músculos de cada lado: os músculos milohioideu, genihoideu e digástrico. Formam uma cinta muscular entre a mandíbula e o osso hioide, acima do qual se encontra o corpo da língua. A língua é um órgão muscular ancorado atrás ~~no de~~ osso hioide e é constituída por 17 músculos. Estão ligados ao osso hioide, ao maxilar ou à base do crânio. É feita uma distinção entre o corpo da língua, que é móvel e localizado na cavidade oral (compreendendo uma face dorsal, uma face ventral, uma ponta e dois bordos laterais), e a base da língua, localizada atrás do corpo, que é fixa e pertence à orofaringe. A vascularização é feita pelos ramos da artéria carótida externa, enquanto a drenagem venosa através das veias vorticosas e a veia lingual. Os ramos do nervo facial asseguram a inervação motora da bochecha. Os músculos da língua são estimulados pelo nervo hipoglosso, com exceção do músculo estiloglosso, que é estimulado pelo nervo glossofaríngeo. (Menard et al., 2019)

1.1.3 Histologia

O tipo histológico mais comum é o carcinoma espinocelular com diferenciação variável. (El Bousaadani et al., 2015)

Os tumores da cabeça e do pescoço surgem do epitélio do trato aerodigestivo superior. Na maioria das vezes têm uma histologia epidermoide. Estes tumores surgem tipicamente na cavidade oral, na laringe ou na hipofaringe. (Saidak et al., 2022)

A mucosa da cavidade oral é dividida em 3 grupos distintos: mastigatória, de revestimento e especializada. Nas regiões nas quais a mastigação é maior, a mucosa deve ser mais firme e resistente recoberta por um epitélio para-queratinizado e/ou queratinizado. Nas áreas nas quais a mastigação não é tão intensa, o epitélio de

revestimento é bastante fino e composto por células não queratinizadas. A gengiva é a parte da mucosa oral que reveste o osso alveolar. É dividida em duas partes, gengiva livre e gengiva aderida. É composta de tecido epitelial estratificado pavimentoso queratinizado com numerosas papilas de tecido conjuntivo denso que se projetam à base do epitélio. A língua é um órgão muscular, formado de fibras musculares estriadas esqueléticas, que tem importante função na condução do alimento durante a mastigação, bem como para a faringe durante a deglutição. Entre os músculos da língua, encontramos tecido conjuntivo com vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, tecido adiposo e tecido linfoide. Essa massa muscular é recoberta por uma mucosa. O corpo da língua apresenta uma grande quantidade de pequenas papilas. Dependendo de suas características morfológicas, são chamadas de: papilas filiformes, papilas fungiformes ou papilas circunvaladas. A região da orofaringe é revestida por epitélio pavimentoso estratificado, enquanto que a nasofaringe é revestida por epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado. Existem nesta zona numerosas glândulas na lâmina própria, principalmente na nasofaringe. A faringe tem uma parede músculo membranosa incompleta anteriormente, onde é substituída pelas aberturas nasais posteriores, istmo orofaríngeo e comunicação da laringe. A mucosa do palato duro é formada por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e tecido conjuntivo denso não modelado rico em glândulas mucosas, sua constituição permite que o alimento seja pressionado contra o palato duro durante a deglutição. O palato mole é junto posteriormente ao palato duro, mas, em vez de osso, sua mucosa está apoiada em camadas de tecido muscular estriado esquelético e tecido conjuntivo fibroso, que impedem a passagem do ar no momento da deglutição. É formado por mucosa do tipo revestimento. (Azevedo et al., 2016)

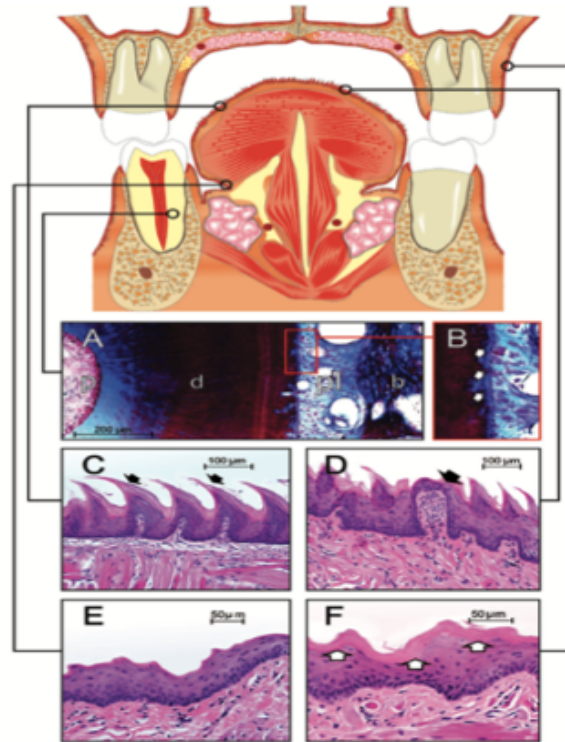


Figura 3- Corte coronal na face na altura dos pré-molares. (A) mostra os tecidos pulpar, dentinário, ligamento periodontal e óssea. (B) mostra um detalhe de (A). (C) mostra as papilas filiformes. (D) mostra uma papila fungiforme. (E) e (F) mostram a mucosa em várias regiões da boca, adaptado do artigo de Azevedo et al., 2016

1.2 Diversos tipos de tumores malignos

1.2.1 Carcinoma espinocelular (de células escamosas)

O carcinoma de células escamosas é uma neoplasia derivada do epitélio estratificado da mucosa oral. (Rivera & Venegas, 2014)

O carcinoma de células escamosas, também conhecido como carcinoma espinocelular ou pavimento celular é o tumor maligno mais comum encontrado na cavidade oral. Os carcinomas das células escamosas podem ser primários ou desenvolvidos como resultado de uma lesão potencialmente maligna como a leucoplasia, eritroplasia ou líquen plano. (Chammas et al., 2014)

Os carcinomas de células escamosas da cavidade oral são muitas vezes numa só localização, mas a descoberta de uma ou várias outras lesões concomitantes não é excepcional. (Ricard et al., 2007)

Este tipo de cancro pode apresentar-se em diferentes aspetos clínicos e em diferentes locais. (Chammas et al., 2014)

Os sinais funcionais descritos pelo paciente, tais como prurido ou dor, bem como hemorragia, devem alertar o profissional de saúde em presença deste tipo de lesão. (Perrinaud, 2008)

Os carcinomas de células escamosas são responsáveis por 90% dos cancros das vias aerodigestivas superiores, dos quais aproximadamente 40% envolvem a mucosa oral. Ocorrem em todas as áreas da cavidade oral com predileção pela língua, a superfície interna das bochechas, as gengivas, o pavimento da boca, o palato mole, a orofaringe e, em particular, na região mandibular. As mesmas formas clínicas são observadas: verrucoso, ulceroso, ulcero-vegetante, ... (Gauzeran & Saricassapian, 2013)

É feita uma distinção entre o carcinoma espinocelular "clássico", o caso mais comum, e diversas variantes que têm características microscópicas distintas que os diferenciam do carcinoma espinocelular clássico. (Menard et al., 2019)



Figura 4- Carcinoma de células escamosas da gengiva, adaptado do artigo de Menard et al., 2019

As lesões vegetantes têm um melhor prognóstico do que as lesões ulcerantes. (Chammas et al., 2014)

A forma ulcerativa é a mais comum. Caracteriza-se por uma ulceração que repousa sobre uma base infiltrada com bordos elevados. A forma vegetativa ou exofítica é mais rara. Caracteriza-se por uma proliferação do tumor em botões mais espessos ou mais finos, vegetações exofíticas e papilares com áreas alternadas de cor rosa ou vermelho vivo e áreas esbranquiçadas ou leitosas. A lesão não mostra ulceração, mas sim áreas erosivas. Esta é a apresentação típica do carcinoma verrucoso. Na forma ulcero-vegetante, a lesão consiste numa ulceração mais ou menos regular, cuja base está geralmente acima da mucosa saudável. O fundo da ulceração é vegetativo, vermelho, e composto por manchas brancas com áreas necróticas e/ou hemorrágicas. Fissuras e formas nodulares também são possíveis. A hemorragia é uma característica constante. O tumor invade os tecidos circundantes, tanto no fundo como na superfície. (Barthélémy et al., 2005)



Figura 5- Forma ulcerativa de carcinoma de células escamosas, adaptado do artigo de Gauzeran e Saricassapian., 2013



Figura 6- Forma ulcero-vegetante de carcinoma de células escamosas, adaptado do artigo de Gauzeran e Saricassapian., 2013

Dependendo da profundidade de invasão do tumor, falamos de carcinoma in situ se a membrana basal não for atravessada, micro-invasivo ou carcinoma invasivo, dependendo da profundidade de envolvimento da derme. (Perrinaud, 2008)

O carcinoma verrucoso é um carcinoma espinocelular muito bem diferenciado, sem atipias ou infiltrações citonucleares e com uma arquitetura papilar. Apresenta-se como um tumor exofítica, pseudo-papilomatosa, que ganha espessura progressivamente. Afeta principalmente homens com mais de 60 anos de idade e tem um crescimento lento. A sua cor depende da quantidade de queratina e da reação inflamatória a volta do tumor. (Menard et al., 2019)



Figura 7- Carcinoma verrucoso de células escamosas, adaptado do artigo de Gauzeran e Saricassapian., 2013

Os carcinomas verrucosos são carcinomas bem diferenciados que se desenvolvem na cavidade oral e na área genital, na maioria dos casos. (Perrinaud, 2008)

O carcinoma de células fusiforme é uma variante rara e agressiva do carcinoma espinocelular, com uma população dupla de células epiteliais escamosas maduras e fusiforme. Também é chamado carcinoma sarcomatóide. O carcinoma de células escamosas basaloides é uma forma muito agressiva, de alto grau, com uma população de células basaloides e escamosas maduras. Há também o carcinoma espinocelular papilar, que é uma forma com um bom prognóstico. O carcinoma adenosquâmico é uma forma rara que combina elementos de um carcinoma espinocelular clássico e um adenocarcinoma compreendendo células glandulares que contêm muco. Finalmente, o carcinoma linfoepitelial é um subtipo raro de carcinoma espinocelular, no qual existe uma associação com o vírus Epstein-Barr (EBV). (Menard et al., 2019)

Os carcinomas invasivos de células escamosas devem ser considerados agressivos. Há um risco de recidiva local. (Perrinaud, 2008)

O carcinoma da língua com uma tendência particular para a parte posterolateral representa um pouco mais da metade de todos os câncros da cavidade oral. Este carcinoma, tal como o do pavimento da boca, tem tendência a metástase rápida. (Chammas et al., 2014)

O carcinoma de células escamosas dos lábios representa uma proporção significativa dos câncros da cabeça e do pescoço. Na maioria das vezes, ocorre no lábio inferior (90% dos casos) sobre uma lesão de leucoplasia. (Perrinaud, 2008)

O carcinoma de células escamosas é uma proliferação anormal de células derivadas de queratinócitos. Estas células são grandes, dispostas em lóbulos desorganizados ou trabéculas. A atipia nuclear é comum, com a presença de numerosas mitoses. (Perrinaud, 2008)

Estes tumores crescem a partir do epitélio superficial, destroem a membrana basal, infiltram-se no córion e estendem-se profundamente. Estes tumores podem ser mais ou menos diferenciados e queratinizantes e existem áreas variáveis de diferenciação. Os tumores bem diferenciados imitam um epitélio escamoso quase normal. As células são

geralmente maduras e tratam queratina como esferas intracelulares eosinófilas ou como globos córneos no centro da massa tumoral. Em tumores mal diferenciados, as células perdem estas características e observam-se células imaturas com numerosas mitoses atípicas e uma queratinização deficiente. (Menard et al., 2019)

A responsabilidade do dentista é primordial quando se trata de diagnosticar este tipo de lesão. A detecção precoce desta terrível patologia permite a implementação de um tratamento adaptado e mais eficaz para cada paciente com um prognóstico mais favorável devido ao baixo poder evolutivo destas lesões nos idosos. (Gauzeran & Saricassapian, 2013)

As lesões iniciais podem ser confundidas com um processo benigno e são frequentemente muito indolores ou mesmo assintomáticas, tornando difícil estabelecer um diagnóstico. (Chammas et al., 2014)

Qualquer paciente com um carcinoma espinocelular das VADS deve ser considerado, a priori, como estando em risco de múltiplas localizações carcinomatosas. É por isso importante não parar na descoberta de um único carcinoma, mas explorar toda a cavidade oral e a orofaringe. (Ricard et al., 2007)

1.2.2 Outros tumores orais

Outros tumores malignos da cavidade oral podem ocorrer, mas continuam a ser pouco comuns. (Bouletreau et al., 2005)

Os tumores salivares têm origem nas glândulas salivares e desenvolvem-se na submucosa. (Menard et al., 2019)

Os tumores das glândulas salivares localizam-se principalmente na glândula parótida e na glândula submandibular. A glândula sublingual e as glândulas salivares acessórias são afetadas com menos frequência. 95% dos tumores salivares ocorrem em adultos. O conhecimento histopatológico refere múltiplos tumores derivados de dois tipos principais: adenomas e carcinomas. Os adenomas (adenoma pleomórfico, adenoma mioepitelial, adenoma de células basais, tumor de Warthin ou adenolinfoma, adenoma

oncocítico, papiloma ductal, e outros) existem em muitas formas. O adenoma pleomórfico é o tumor mais comum das glândulas salivares. É um tumor de crescimento lento com um elevado risco de recidiva após a cirurgia. O adenoma mioepitelial é um tumor muito mais raro composto unicamente de células mioepiteliais. Existem também muitos tipos de carcinoma, mas predominam quatro formas (carcinoma de células acinares, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenóide cístico e carcinoma no adenoma pleomórfico). O carcinoma adenóide cístico é um tumor infiltrativo que pode ser glandular, tubular ou sólido. Finalmente, existem adenocarcinomas que afetam principalmente as glândulas salivares acessórias. (Bonfils, sem data)

Os tumores linfoides são responsáveis por 3,5% dos tumores da cavidade oral. (Menard et al., 2019)

As células linfoides da cavidade oral são tumores malignos heterogêneos, caracterizados pela proliferação de células linfoides. Consistem principalmente em linfomas não-Hodgkinianos. O seu prognóstico clínico é considerado grave devido ao facto de terem uma predileção linfática ou sanguínea e então uma metástase rápida. O tipo histológico do Burkitt é predominante. (Fofana et al., 2010)

O sarcoma de Kaposi relacionado com o HIV é outro tumor da cavidade oral. (Menard et al., 2019)

O sarcoma de Kaposi é um processo maligno multifocal, com expressão cutânea e visceral. Foram identificados fatores de risco, tais como a infeção pelo HIV. A saliva também parece ser uma possível via de transmissão. As lesões orais do sarcoma de Kaposi podem ocorrer em qualquer fase, mas são frequentemente a expressão de uma imunossupressão já muito importante. Estas lesões podem ser únicas ou múltiplas e podem ocorrer em qualquer parte da face e da cavidade oral. As lesões do sarcoma de Kaposi oral-facial apresentam-se como máculas, pápulas, placas ou nódulos. São frequentemente extensos e normalmente de natureza nodular. (Rh et al., 2019)

Podemos distinguir osteossarcoma, condrosarcoma e fibrossarcoma, que podem ocorrer na cavidade oral, mas são formas raras de cancro oral. (Menard et al., 2019)

Finalmente, podemos mencionar os melanomas, que representam 0,5% dos tumores na cavidade oral e que mais frequentemente afetam o palato, as maxilas e a gengiva maxilar,

e também as metástases de cancros primários que se originam de outro tumor fora da cavidade oral. (Bouletreau et al., 2005)

2 Fatores de risco dos cancros orais

2.1 Fatores de risco reconhecidos

Um fator de risco reconhecido aumenta significativamente o risco de desenvolver uma doença como o cancro. Por exemplo, fumar é um fator de risco conhecido para muitos cancros e outras doenças.

2.1.1 Fatores de risco em relação ao tabaco

É um fator comum em cerca de 80 a 90% dos doentes afetados. O risco de mortalidade em fumadores é 2 a 25 vezes maior do que em não fumadores com cancro das VADS. (Menard et al., 2019)

Numerosos estudos epidemiológicos demonstraram uma relação entre a quantidade de tabaco inalado e o risco de cancro das VADS. (Lefebvre & Chevalier, 2012)

A sensibilidade da mucosa ao tabaco não é a mesma em todas as VADS; é menos importante na cavidade oral do que, por exemplo, na zona da laringe. O maior risco está localizado na orofaringe, que é a área onde o contacto entre os agentes tóxicos e a mucosa parece ser maior nos estudos publicados. (Menard et al., 2019)

O tabaco pode ser fumado, cheirado ou mastigado. A maioria dos tabacos para fumar são uma mistura de diferentes variedades e anos de tabaco, aos quais os aditivos adicionam um sabor particular. Fumar por meios alternativos como cachimbos ou cigarros eletrónicos, que são cada vez mais populares hoje em dia, mostra um risco menor porque a temperatura de combustão é mais baixa devido à ausência de papel, mas o fumo é mais rico em alcatrão e nicotina. (Menard et al., 2019)

O tabaco de mascar é também um fator cancerígeno, particularmente com a adição de bétele (mistura das folhas de uma árvore de pimenta exótica, tabaco e nozes de areca,

utilizadas nas regiões tropicais) o que leva a localizações preferenciais das lesões no interior das bochechas ou dos lábios. (Paré & Joly, 2017)

Este tipo de consumo é muito comum em certos países asiáticos (Índia, Sudeste Asiático) e considera-se responsável pela fibrose submucosa da cavidade oral. Trata-se de uma lesão pré-cancerosa, irreversível e sem tratamento conhecido, que se desenvolve nos jovens, independentemente da duração do consumo, e que é acompanhada por uma elevada percentagem de degeneração em carcinoma espinocelular. (Righini et al., 2008)

A toxicidade está relacionada com a presença de diferentes substâncias. A nicotina é viciante, mas não cancerígena. Os irritantes nos cigarros (tais como fenóis, aldeídos, acroleína) e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (tais como 3-4 benzopireno), que estão presentes em altas concentrações no fumo do tabaco, encontram-se diretamente envolvidos no processo de cancro. Contudo, outros fatores entram em jogo, tais como o comprimento da ponta, a inalação do fumo, o tipo de tabaco (o tabaco castanho é mais tóxico que o tabaco loiro) e a utilização de filtros, que tem um papel controverso, mas que ajuda, no entanto, a limitar a exposição. Quando entram numa célula, estas toxinas alteram o seu DNA e aumentam o risco de mutações genéticas. (Menard et al., 2019)

Para o tabaco, o risco de desenvolver um cancro oral aumenta mais particularmente a partir de 20 cigarros por dia durante 10 anos que corresponde ao limiar crítico. (Paré & Joly, 2017)

A idade de início da intoxicação pelo tabaco parece ser um fator determinante nos cancros das cavidades orais. Quanto mais tempo uma pessoa fuma, maior será a probabilidade de desenvolver um cancro oral e pior será o prognóstico. (Menard et al., 2019)

Existe também o risco de desenvolver cancro oral em pessoas expostas ao tabagismo passivo. O risco é 87% mais elevado em comparação com pacientes que não fumam ou não estão expostos ao fumo do tabaco. (Lee et al., 2009)

A cessação do tabagismo está associada a uma diminuição do risco de cancro das VADS de 1 a 4 anos após a cessação. Mas são necessários pelo menos 20 anos para que o risco se torne comparável ao dos não fumadores, salientando a importância da vigilância pós-

tratamento na detecção precoce dos cancros orais. O risco de desenvolver cancro da cavidade oral está, portanto, relacionado com o consumo de cigarros, mas especialmente com a duração do consumo. O tempo que o paciente esteve exposto ao fator de risco é, portanto, mais importante do que a quantidade de tabaco fumado. (Winn et al., 2015)

2.1.2 Fatores de risco em relação ao álcool

Ao contrário do tabaco, o álcool não causa diretamente cancros das VADS, mas atua como co carcinogénico que irá promover o desenvolvimento do cancro. (Menard et al., 2019)

O álcool não parece desempenhar um papel carcinogénico direto, mas sim um potenciador do tabaco. (Paré & Joly, 2017)

Todos os tipos de álcool podem aumentar o risco de cancro das VADS. (Purdue et al., 2009)

A maioria dos estudos não demonstrou um aumento do risco de morbilidade para o consumo de álcool abaixo de 2 bebidas por dia. O risco de desenvolver um cancro das VADS aumenta quando o consumo de álcool excede 2 bebidas por dia. (Righini et al., 2008)

O que confirma a hipótese de que é o etanol nas bebidas alcoólicas que aumenta este risco. Ao contrário do tabaco, neste caso, parece que a intensidade do consumo (número de gramas de álcool por dia) tem um efeito maior do que a duração do consumo. Em comparação com um não bebedor, um consumo de 5 copos por dia de cerveja o álcool forte, ou seja, 50 g de álcool) multiplica o risco de cancro da cavidade oral e faringe por 3 a 5, e o risco de cancro da laringe por 2 a 3. Os riscos relativos de cancro para a cerveja e o álcool são comparáveis. Os autores observaram associações mais fracas com o consumo moderado de vinho. Quando uma pessoa deixa de beber álcool, pode ser observada uma diminuição do risco de cancro. No entanto, ao contrário da cessação do tabagismo, a redução significativa do risco parece ocorrer muito mais tarde, após 20 anos de abstinência. (Lefebvre & Chevalier, 2012)

O mecanismo exato pelo qual o álcool provoca a transformação maligna das células epiteliais das VADS ainda não está cientificamente provado. No entanto, pensa-se que desempenhará vários papéis:

- Atuará como um solvente para os carcinogéneos resultantes da combustão do tabaco, facilitando a sua passagem através as membranas das mucosas.
- Reduzirá também a proteção das mucosas pela saliva devido à irritação local causada pelo etanol contido nas bebidas alcoólicas e assim favorecer a penetração dos carcinogéneos.
- Irá promover a atrofia dos epitélios das mucosas aumentando a permeabilidade da mucosa.
- Promoverá também a transformação dos pró-carcinogénicos contidos no fumo do tabaco em carcinogénicos ativos, ativando citocromos CYP450.
- Irá induzir deficiências nutricionais com hipovitaminoses (particularmente vitamina A e C) que vai resultar por carências em antioxidantes.
- Irá induzir a produção de metabolitos cancerígenos como o acetaldeído na mucosa durante a metabolização do álcool por disfunção enzimática.

O aumento do risco acentua-se, portanto quando os dois fatores são combinados, e isto de uma forma exponencial. (Righini et al., 2008)

O consumo de álcool mais tabaco é encontrado em 90% dos doentes com cancro da cavidade oral. Sem tabaco e com uma dose aceitável de álcool (equivalente a 40 g de álcool) por dia, cerca de 90% dos cancros do VADS podem ser evitados. (Rivera, 2015)

2.1.3 Infecções virais

O HPV é um vírus que pode ser transmitido sexualmente (transmissão oral e/o genital) mas também pelas mãos. (Burchell et al., 2006)

80% dos homens e mulheres sexualmente ativos entram em contacto com o HPV uma ou mais vezes na sua vida. É, portanto, um vírus altamente contagioso porque as relações sexuais protegidas não impedem a sua propagação, mas apenas a limitam. Este tipo de cancro responde de melhor maneira a radioterapia, quimioterapia e também tem um prognóstico melhor do que os cancros orais HPV-negativos associados a outros fatores de risco. (Martin-Hernan et al., 2013)

Os HPV são vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) com tropismo epitelial, que causam várias lesões benignas e por vezes malignas da pele e das mucosas. (D'Souza et al., 2007)

Tendo um tropismo particular para o tecido epitelial, isto explica o seu envolvimento em cancros cervicais, do canal anal e das VADS. Atualmente, mais de 120 tipos diferentes de HPV foram classificados. Alguns são considerados de baixo risco: HPV 6 e 11 por exemplo, que irão induzir papilomas benignos ou proliferações do tipo condilomas. Outros são considerados de alto risco oncogénico: HPV 16, 18, 31, 33 e 35. (Menard et al., 2019)

Os papilomavírus humanos (HPV) são responsáveis por um grupo de lesões papilares. As lesões da cavidade oral relacionadas com HPV incluem papiloma escamoso, condiloma acuminado, verruga vulgaris e hiperplasia epitelial. Os tumores malignos que em 90% dos casos são carcinoma escamosos devem ser considerados no diagnóstico diferencial clínico e/ou histológico destas lesões. Assim, é importante tomar em conta os mecanismos da infeção, a epidemiologia, as manifestações clínicas das patologias orais relacionadas com o HPV. (Betz, 2019)

Em alguns países ocidentais, há um aumento na incidência de cancros orofaríngeos devido à infeção com HPV oncogénico. (Lefebvre & Chevalier, 2012)

A International Agency for Research on Cancer (IARC) classifica o papilomavírus humano 16 (HPV16) como causa de câncros da cavidade oral e amígdalas faríngeas, mas raramente em locais não orofaríngeos, e o HPV18 apenas como uma causa potencial de cancro oral. (Rivera, 2015)

Estudos demonstraram a presença de partículas virais em grandes quantidades, 50% em média, em tumores da cavidade oral e orofaringe, em comparação com a mucosa normal, havendo ou não intoxicação por álcool ou tabaco. (Righini et al., 2008)

O DNA viral oncogénico, principalmente do tipo 16, foi encontrado em células cancerosas de carcinomas de células escamosas ou pavimento celulares das VADS em cerca de 25% dos casos. (Lefebvre & Chevalier, 2012)

Este vírus está mais frequentemente associado a câncros da orofaringe, particularmente os que surgem nos órgãos linfóides e mais especificamente nas amígdalas e na base da língua. (Righini et al., 2008)

A carcinogénese relacionada com o HPV é diferente daquela relacionada com a intoxicação por álcool e tabaco. As oncoproteínas virais E6 e E7 desempenham um papel fundamental ao inativar os genes supressores do tumor p53 e pRb respetivamente, envolvendo assim a inibição da apoptose e a acumulação intranuclear com a desregulação do ciclo celular. (Lefebvre & Chevalier, 2012)

2.2 Fatores de risco associados

Um fator de risco associado é assim considerado porque se demonstrou ter um nível provável (não estabelecido) de provas de aumento do risco de desenvolvimento de cancro. Se se verificar a sua presença com um fator de risco verificado, a probabilidade de cancro será ainda maior.

2.2.1 Higiene oral insatisfatória e traumatismos

Frequentemente, o mau estado dentário do paciente diagnosticado com cancro das VADS é observável. Contudo, é difícil julgar se isto se deve a um contexto sociocultural ou se é um fator de risco estabelecido. No entanto, é credível assumir que má higiene oral, traumatismos dentários, alterações no pH salivar devido a infeções crónicas desempenham certamente um papel, pelo menos como cofatores, na formação destes cancros. (Righini et al., 2008)

O pressuposto de que os doentes com HNC (head & neck cancers) têm uma elevada prevalência de cáries e problemas periodontais que, por consequência, irá potenciar uma higiene oral comprometida é geralmente aceitável, mas não se baseia em qualquer evidência. (Rupe et al., 2022)

As feridas devidas a um traumatismo crónico podem causar ulcerações repetidas e apresentar-se assim como fatores a longo prazo favorecendo a ocorrência de cancros da cavidade oral. A higiene oral e o trauma são, portanto, um sinal de que a inflamação crónica pode evoluir para lesões pré-cancerosas do VADS. (Paré & Joly, 2017)

Traumatismos e irritações repetidas podem danificar a mucosa oral circundante. Estes traumas e irritações podem ser de origem protética (mal adaptação), dentária (restaurações desbordantes, fratura da coroa) ou funcional (oclusão, deglutição). Uma prótese dentária inadaptada induzirá lesões na mucosa que, se não for tratada, atingirá um estado crónico que, por sua vez, pode levar a uma evolução neoplásica. (Singhvi et al., 2017)

Estes traumas não são capazes de produzir diretamente mutações genéticas, mas podem facilitar alterações epigenéticas que inibem a reparação do DNA e a apoptose. (Gupta et al., 2021)

Foi sugerida uma relação, independente de outros fatores de risco, entre a doença periodontal e os cancros VADS. (Lefebvre & Chevalier, 2012)

A principal infecção em parte devido a uma higiene oral deficiente é a periodontite crónica. Esta patologia caracteriza-se pela inflamação crónica por bactérias, perda de inserção, reabsorção óssea e formação de bolsas periodontais. O seu papel no desenvolvimento do cancro oral foi recentemente sugerido. (Michaud et al., 2017)

A falta de atenção dada à higiene oral é acompanhada por uma mudança na flora bacteriana, levando a um ambiente séptico na cavidade oral. (Lefebvre & Chevalier, 2012)

A resposta imunitária pode assim ser afetada, tornando as membranas mucosas mais vulneráveis à transformação em lesão cancerígena. Assim, vários estudos mostram que uma boa higiene oral diária e follow-up dentário por um profissional podem, portanto, reduzir o risco de cancro oral. (Menard et al., 2019)

2.2.2 Fatores nutricionais

Vários estudos conduzidos pela Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC) mostram uma ligação entre o IMC (índice de massa corporal) e o risco de cancro das VADS. Em oposição às pessoas com um IMC dentro dos valores de peso normais, as pessoas com um IMC inferior, ou seja, em estado de magreza, têm um risco duas vezes maior, enquanto as pessoas com um IMC acima dos valores normais, ou seja, em excesso de peso ou obesidade, têm um risco dividido por dois. Um baixo IMC parece acentuar os efeitos do álcool e do tabaco para os cancros da cavidade oral e da faringe, mas não para os da laringe. No entanto, os mecanismos destas associações ainda não foram cientificamente verificados. (Gaudet et al., 2010)

Também se nota que as deficiências vitamínicas parecem estar associadas à ocorrência de cancros das VADS. Em doentes alcoólicos crónicos, são frequentemente encontradas deficiências de vitaminas A e C que podem levar ao desenvolvimento de cancros. Pensa-se que a falta de ácido retínoico, um derivado natural da vitamina A que é utilizado em certos tratamentos oncológicos, causa uma anomalia na maturação do tecido epitelial, estimulando assim a ocorrência de cancros. O consumo de frutas, legumes e de alimentos

ricos em fibras tem demonstrado ser um fator de proteção. Os benefícios antioxidantes, anti proliferativos e imunoestimulantes que contêm são considerados como desempenhando um papel na redução do risco de cancro. (Paré & Joly, 2017)

Pensa-se que as carências vitamínicas, particularmente as vitaminas A, C e E, muitas vezes ligadas a uma dieta desequilibrada como o consumo excessivo de gorduras animais, facilitam o aparecimento de cancros em geral através da acumulação de radicais livres. (Righini et al., 2008)

As deficiências de ferro levariam a alterações na mucosa oral, o que favorece a ação dos carcinogêneos. A influência da dieta é óbvia, mas o seu impacto continua a ser difícil de verificar. (Menard et al., 2019)

Foi observado um risco menor de cancro da cabeça e pescoço para uma variedade de carotenoides como o β -caroteno e licopeno. Em comparação com pessoas com elevada ingestão de carotenoides, que não fumavam nem bebiam álcool, as pessoas com baixa ingestão de carotenoides e elevado consumo de álcool e tabaco apresentavam o maior risco de cancro da cabeça e do pescoço. Isto sugere um potencial papel protetor para os carotenoides no cancro da cabeça e do pescoço. A suplementação com vitamina C tem sido associada a um risco reduzido de cancro da cabeça e do pescoço, tal como a suplementação com cálcio. (Winn et al., 2015)

2.2.3 Imunodeficiência

As pessoas com HIV (vírus da imunodeficiência humana) esgotam gradualmente os seus stocks de células CD4, levando a um estado de imunossupressão que lhes torna mais vulneráveis a uma série de complicações infecciosas, bem como a outras complicações não infecciosas da cavidade oral. (Nokta, 2008)

Na população de doentes infetados com HIV, a taxa de cancro está a aumentar, independentemente da sua localização e das suas características. Os cancros das VADS não são uma exceção a esta tendência epidemiológica. As pessoas seropositivas utilizam métodos de terapia que permitirão um aumento da longevidade ligada aos tratamentos

antivirais e assim uma maior suscetibilidade de desenvolver cancros. Além disso, a imunodepressão favorece o aparecimento de lesões pré-cancerosas que, mais tarde, podem degenerar em cancro. (Righini et al., 2008)

A incidência de cancros é, portanto, globalmente elevada em doentes imunodeficientes. Nos doentes infetados com HIV, os cancros das VADS são frequentes, especialmente os cancros relacionados com o HPV. (Menard et al., 2019)

3 Lesões potencialmente malignas:

3.1 Lesões mais frequentes

3.1.1 Leucoplasia

Os cancros orais (carcinomas de células escamosas na maioria dos casos) têm uma incidência elevada e um prognóstico severo, particularmente devido ao seu diagnóstico tardio. Em 10 a 80% dos casos, segundo os estudos, estes cancros sucedem a uma lesão pré-existente ou pré-cancerígena. (Renaud-Vilmer & Cavelier-Balloy, 2017)

Em investigações recentes, a prevalência da leucoplasia oral varia de cerca de 1% a 10%, com um valor médio de 3%. Embora possa ocorrer em qualquer idade, a leucoplasia manifesta-se geralmente antes dos 40 anos de idade e pode afetar qualquer parte da cavidade oral ou orofaringe. (Yardimci, 2014)

Em 2005, a OMS recomendou que as lesões pré-cancerosas orais fossem classificadas em dois grupos: lesões "precursoras" e as chamadas lesões de "risco". As lesões "precursoras" são lesões onde o processo de carcinogénese já começou. O termo leucoplasia não tem especificidade histológica e requer sistematicamente uma biópsia. As lesões ditas "em risco" de transformação cancerígena são histologicamente benignas, mas ainda apresentam um risco acrescido de desenvolver uma lesão maligna em comparação com a mucosa normal. (Renaud-Vilmer & Cavelier-Balloy, 2017)

A grande maioria das lesões potencialmente perigosas apresentam-se como manchas brancas, e muitos pacientes com estas lesões irão ficar sem diagnóstico específico. Embora a leucoplasia tenha um risco estatisticamente aumentado de progressão maligna, é muito difícil prever o resultado para qualquer indivíduo. (Speight et al., 2018)

Uma leucoplasia é uma lesão branca que pode ser mais ou menos verrugosa, ocorrendo apenas nas membranas mucosas, e que não se dissipa quando esfregada ou arranhada. (Renaud-Vilmer & Cavelier-Balloy, 2017)

A leucoplasia pode, portanto, ser classificada em duas grandes categorias, e em seguida subcategorias de acordo com a textura, espessura, cor e uniformidade, e se é homogênea (fina e espessa) ou não homogênea (eritroleucoplasia, verrucosa, ulcerada). A taxa de prevalência da leucoplasia oral em geral varia de 1% a 5%, com uma taxa de transformação maligna que varia de 3% a 17%. (Awadallah et al., 2018)

Como mencionado acima, clinicamente pode ser feita uma distinção entre leucoplasia homogênea e leucoplasia não homogênea. (Speight et al., 2018)



Figura 8- Leucoplasia homogênea do bordo lateral direita da língua, adaptado do artigo de Speight et al., 2018



Figura 9- Leucoplasia não homogênea do bordo lateral da língua, adaptado do artigo de Speight et al., 2018

As lesões homogêneas aparecem como uma lesão uniformemente plana ou ligeiramente elevada, fina, e de cor branca. Esta é a forma clínica mais comum, mas raramente evolui para uma forma maligna. (Yardimci, 2014)

As lesões não homogêneas são definidas como lesões com um aspeto mais inflamatório, branco e vermelho, por vezes erosivo, que podem ser irregularmente planas (mosqueadas) ou nodulares. (Yardimci, 2014)

As lesões não homogêneas podem estar associadas a áreas eritroplásicas; designa-se eritroleucoplasia e o risco de transformação maligna é elevado neste caso. Este tipo de lesão pode ser isolado ou multifocal. (Renaud-Vilmer & Cavelier-Balloy, 2017)



Figura 10- Eritroleucoplasia da mucosa oral, adaptado do artigo de Woo, 2019

A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma lesão multifocal e progressiva da mucosa oral, com etiologia desconhecida e comumente resistente a todas as tentativas terapêuticas, com recorrências frequentes. É caracterizada por uma alta taxa de transformação em carcinoma de células escamosas e carcinoma verrucoso da cavidade oral. (Capella et al., 2017)

As primeiras lesões a aparecer são geralmente leucoplasias planas, em forma de placa, mas à medida que a doença avança, as lesões tornam-se multifocais (proliferativas) e cada vez mais exofíticas ou não homogêneas (verrucosas). Os dados atuais indicam que a maior frequência é observada em mulheres mais velhas (>60 anos), em que a gengiva é

o local mais frequentemente afetado, seguido da mucosa oral e da língua. A transformação maligna é estimada entre 5-6 anos após a apresentação inicial. Um acompanhamento próximo e biópsias repetidas são essenciais para assegurar um diagnóstico precoce e um tratamento adequado. (Speight et al., 2018)



Figura 11- Leucoplasia verrucosa proliferativa, adaptado do artigo de Capella et al., 2017

Ao microscópio, podem ser observadas várias alterações epiteliais, tais como displasia. Histologicamente, é essencial distinguir entre leucoplasias displásicas e não displásicas. O termo displásico significa que existem combinações citológicas e anomalias (hipercromatismo, núcleos aumentados, pleomorfismo, disqueratose, figuras mitóticas anormais ou mitose aumentada). Quando as alterações ocorrem nos queratinócitos basais, isto chama-se displasia leve, e a atipia encontrada no nível intermédio chama-se displasia moderada. Finalmente, quando as alterações se estendem à camada superficial, isto pode ser denominado de displasia avançada e carcinoma (a atipia está completa, desde a base até à superfície mas com integridade da membrana basal que é o fator que distingue carcinoma in situ de carcinoma invasivo). A presença de displasia epitelial, frequentemente associada a leucoplasia não homogénea ou eritroleucoplasia, é o indicador mais importante de potencial transformação maligna. (Rivera, 2015)

A TTM (taxa de transformação maligna) é mais elevada nas leucoplasias não homogéneas, particularmente no tipo verrucoso proliferativo (LVP), entre 40% e 75%, e

21% nas eritroleucoplásia. A segunda reserva é que o risco de malignidade é maior na presença de displasia. O momento de uma possível transformação maligna é imprevisível. Por esse motivo, é aconselhável seguir regularmente estes pacientes. (Awadallah et al., 2018)

No entanto, a leucoplasia é uma lesão dinâmica e pode, portanto, mudar de textura ou de cor com o tempo. De facto, as leucoplasias consideradas de maior risco são frequentemente lesões com manchas vermelhas e brancas. Embora a progressão para o cancro seja o resultado mais importante, apenas algumas lesões progridem até esta fase; outras podem permanecer inalteradas, aumentar ou reduzir o seu tamanho, ou mesmo desaparecer completamente. (Speight et al., 2018)

3.1.2 Eritroplasia

Na eritroplasia, pelo menos 85% dos casos apresentam displasia grave e os carcinomas são observados 17 vezes mais frequentemente do que nas leucoplasias, embora as leucoplasias sejam muito mais frequentes. (Scully et al., 2008)

A eritroplasia oral não pode ser atribuída a qualquer outro processo fisiopatológico e é também um diagnóstico de exclusão. Esta lesão pode ser isolada ou associada a uma leucoplasia. (Awadallah et al., 2018)

Tem certos pontos em comum com a leucoplasia, a nível etiológico e epidemiológico. A descoberta de tal lesão, particularmente nos fumadores, deve suscitar a maior vigilância por parte do médico dentista. (Le dépistage précoce du cancer buccal, sem data)

A eritroplasia oral (EO) é considerada uma lesão rara e potencialmente maligna da mucosa oral. Os relatórios científicos publicados são limitados e muito antigos. Apenas a eritroplasia oral verdadeira, homogénea e aveludada foi claramente definida, enquanto a definição de lesões mistas vermelhas e brancas permanece complexa. O palato mole, o pavimento da boca e a mucosa oral são normalmente as áreas mais afetadas. (Reichart & Philipsen, 2005)

É geralmente admitido que a eritroplasia oral é muito menos comum do que a leucoplasia. Algumas eritroplasias são lisas e outras são granulares ou nodulares. Muitas vezes existe uma margem bem definida ao lado de uma mucosa de aspeto normal. (Woo, 2019)

A EO raramente é multicêntrica e raramente cobre grandes áreas da boca. A eritroplasia oral é de consistência mole à palpação e só se torna induzida ou dura quando se desenvolve um carcinoma invasivo. As lesões do equipamento original têm geralmente menos de 1,5 cm de diâmetro. (Reichart & Philipsen, 2005)

A eritroplasia, embora ser ocasionalmente associada à leucoplasia oral e ao carcinoma espinocelular oral, também pode ser vista em associação com outras doenças da mucosa oral, tais como o líquen plano oral. (Reichart & Philipsen, 2005)

O estudo histológico da eritroplasia oral mostrou 51% de carcinoma invasivo, 40% de carcinoma in situ e 9% de displasia ligeira ou moderada. Devido à elevada incidência de displasia ou carcinoma in situ associado à eritroplasia, o médico dentista deve evitar a observação vigilante ou o tratamento conservador e implementar a intervenção cirúrgica precoce, bem como a prevenção dos fatores de risco associados e por fim o acompanhamento a longo prazo. Será também essencial a referência a serviços especializados. (Awadallah et al., 2018)

A eritroplasia afeta geralmente os idosos e caracteriza-se por uma placa aveludada, vermelha brilhante, uniforme, bem definida, frequentemente extensa e indolor. O risco de degeneração desta lesão é elevado e requer a sua remoção, se possível. (Paré & Joly, 2017)

Na maioria das vezes, uma lesão solitária ocorre na superfície de qualquer parte da cavidade oral. A taxa de transformação maligna é muito elevada (variando de 14% a 50%), portanto, o tratamento precoce desta lesão é essencial. (Yardimci, 2014)

A biopsia de uma lesão suspeita da mucosa continua a ser importante. O exame anatómico patológico da peça operatória é fundamental para realizar de cirurgia que pode ser utilizada em lesões com displasia epitelial grave ou carcinoma in situ. (Reychler & Weynand, 2010)

3.1.3 Líquen Plano

O líquen plano é uma doença sistêmica que afeta a mucosa oral, mas também pode afetar a pele, unhas, couro cabeludo e mucosa vaginal. (Awadallah et al., 2018)

É uma forma crônica com sintomas por vezes incapacitantes e sem cura conhecida. (Mares et al., 2013)

Líquen plano (LP) é uma dermatose mucocutânea inflamatória crônica com origem uma anomalia no funcionamento do sistema imunitária que se desenvolve em erupções cutâneas. Após vários anos, a mucosa torna-se atrófica e esta consequência implica um risco de transformação maligna. (Seintou et al., 2012)

Várias etiologias foram sugeridas na literatura: fatores genéticos, restaurações (amálgama, compósito ou metálico), medicamentos (anti malária, cardiovascular, anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos hipoglicêmicos), fatores infecciosos (vírus Herpes Simplex, vírus Epstein-Barr, vírus Herpes-6, hepatite C e HPV), imunodeficiência, alergia alimentar, stress, traumatismo, diabetes, hipertensão, neoplasia maligna e doenças intestinais. (Yardimci, 2014).

Muitos autores relataram a possibilidade de transformação maligna do líquen oral, mas isto é controverso. Vários autores distinguem o "verdadeiro" líquen plano oral (OLP) do líquen liquenoide (LL) com base na classificação clínica e histológica da OMS. De acordo com estes autores, a transformação maligna só ocorreria na LL. (Mares et al., 2013)

A doença desenvolve-se mais frequentemente em mulheres com idades compreendidas entre os 30 e os 50 anos. A mucosa oral, a língua e as gengivas são os locais mais frequentemente afetados, e as lesões são geralmente bilaterais e simétricas. (Awadallah et al., 2018)

Todas as formas clínicas de líquen oral são suscetíveis de transformação maligna dentro de uma média de dez anos após o diagnóstico. (Mares et al., 2013)

Podem ser descritas três formas assintomáticas (formas reticulares, papulares e em placas) que consistem em lesões queratóticas e três formas dolorosas (formas erosivas, bolhosas e atróficas). (Seintou et al., 2012)

Na cavidade oral, existem diferentes formas morfológicas da doença, mais comumente reticulares, papilares, em placas, bolhosas, atróficas e erosivas. A forma clássica de OLP é o tipo reticular. Apresenta-se como uma renda interligada de linhas brancas finas, ligeiramente elevadas, chamadas estrias de Wickham. (Awadallah et al., 2018)

O líquen plano oral (OLP) pode desenvolver-se por si só sem lesões cutâneas (25% dos casos) e, tal como o LP genital, tende a persistir durante vários anos e a ser resistente ao tratamento, enquanto as lesões cutâneas normalmente cicatrizam dentro de 2-3 anos. (Seintou et al., 2012)

Foi encontrada uma maior incidência de transformação maligna em fumadores, consumidores de álcool, doentes infetados com o vírus da hepatite C, aqueles com tipos erosivos e atróficos, e aqueles com displasia histopatológica encontrada na biopsia. (Awadallah et al., 2018)

O risco de transformação maligna é maior nas formas erosivas e atróficas e no caso de lesões da borda lateral da língua. (Yardimci, 2014)



Figura 12- Líquen plano da região dorsal da língua, adaptado do artigo de Yardimci, 2014

A localização oral é mais comum do que a do líquen cutâneo. Muitas vezes aparecem ulcerações e cicatrizam mal. Por vezes o líquen apresenta-se como placas hiperqueratósicas espessas e rugosas com possíveis áreas atróficas e/ou erosivas. O

controle deve ser rigoroso e frequente, pois a malignidade pode ocorrer em 2-5% dos casos, de acordo com os autores. (Gauzeran & Saricassapian, 2013)

OLP tem três alterações características: uma queratose superficial, um infiltrado inflamatório em banda no córion e uma degeneração com liquefação da camada basal. O OLP é provavelmente favorecido por dois elementos (estado psicológico e fatores irritantes). Os ataques evolutivos são por vezes desencadeados ou favorecidos por uma situação de stress e afetam mais frequentemente sujeitos com pequenos distúrbios psicológicos (ansiedade, sensibilidade ao stress, depressão). (Seintou et al., 2012)

A doença é marcada por fases de inflamação e quiescência. As lesões dos líquenes são brancas fora das erupções e podem ser limitadas a um padrão irregular ou mais extenso. As formas eritematosas, erosivas ou bolhosas são indicativas de uma erupção inflamatória, enquanto as formas atróficas, hiperqueratóticas, pigmentadas ou hipertróficas são vistas em velhos líquenes ou no estado pós-liquénico. O risco de degeneração maligna é raro e é estimado em cerca de 5%. (Paré & Joly, 2017)

A forma erosiva apresenta-se geralmente como uma erosão irregular ou ulceração coberta por uma placa fibrinosa ou pseudomembrana. As formas atróficas e erosivas estão geralmente associadas a uma sensação de ardor e dor exacerbados por traumas e alimentos quentes, picantes ou ácidos. O tipo de placa assemelha-se clinicamente à leucoplasia, devido à sua natureza branca homogénea. A forma papular, que é raramente visto, caracteriza-se por pequenas pápulas brancas em relevo com estrias brancas finas na periferia da lesão. O tipo bolhoso é o tipo menos comum de OLP e caracteriza-se pela formação de bolhas que vão desde alguns milímetros até vários centímetros de diâmetro. As características histológicas diagnósticas incluem degeneração liquefeita de células basais, corpos coloidais (corpos Civatte), um infiltrado homogéneo de linfócitos numa banda densa ao longo da interface epitélio/tecido conjuntivo na derme superficial, maturação citologicamente normal do epitélio, cristas reticulares em dente de serra e hiperqueratose. No líquen plano erosivo, pode ser observada ulceração do epitélio de superfície. (Yardimci, 2014)

É interessante notar que também foi relatada uma associação entre a OLP e as infeções virais. Contudo, a inda não é claro se a presença de infeção está relacionada com a

colonização em resultado de alterações da superfície da mucosa ou se o vírus desempenha um papel ativo na patogénese da OLP e na progressão para o cancro. (Speight et al., 2018)

O tratamento do líquen é baseado na terapia com corticosteroides durante os episódios inflamatórios e numa vigilância regular. (Paré & Joly, 2017)

A presença de aneuploidia também pode estar associada a uma progressão maligna. Prever o potencial maligno do líquen plano oral (OLP) é um desafio devido às suas características sobrepostas com as das lesões liquenoides orais (OLL) e à presença de um infiltrado inflamatório "liquenoide" que é frequentemente visto em lesões displásicas. (Speight et al., 2018)

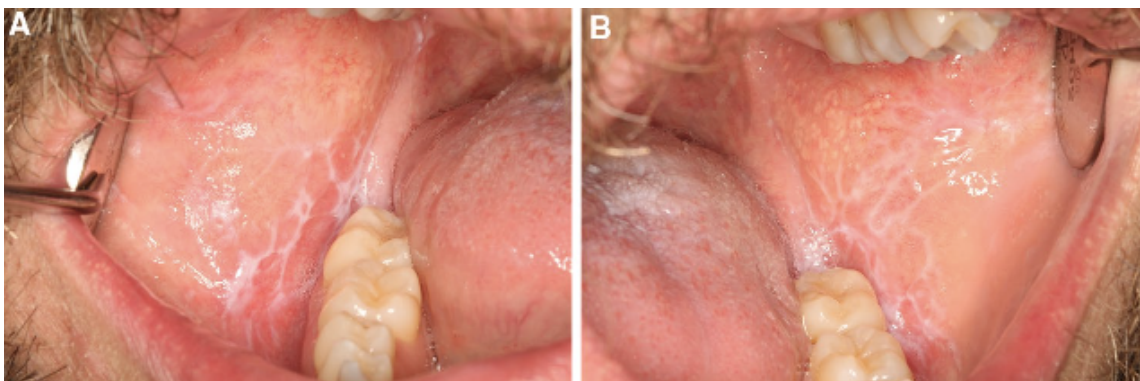


Figura 13- Líquen plano da mucosa oral com simetrias e reticulações direita (A) e esquerda (B), adaptado do artigo de Woo, 2019



Figura 14- Líquen plano papular, adaptado do artigo de Renaud-Vilmer e Cavalier-Balloy, 2017

3.1.4 Fibrose submucosa

A fibrose submucosa oral (FOS) é uma condição pré-maligna principalmente associada à prática de mastigar bétel contendo noz de areca, um hábito comum entre as populações do Sul da Ásia. (Auluck, 2008)

No entanto, apenas 1-2% dos consumidores de nozes areca desenvolvem a doença, sugerindo que também estão envolvidos fatores predisponente genéticos. (Speight et al., 2018)

É considerada uma patologia pré-cancerígena e potencialmente maligna. A definição mais amplamente aceita da doença é a de uma doença crônica que afeta qualquer parte da cavidade oral. (Arakeri & Brennan, 2013)

Há evidências de que o risco de progressão da FOS é maior se a análise histopatológica mostra a presença de displasia epitelial e se os pacientes têm leucoplasia concomitante. (Speight et al., 2018)

A inflamação localizada da mucosa causada pela noz de areca ou gutkha resulta no recrutamento de células T e macrófagos que levam a um aumento de citocinas e do fator de crescimento de tumores beta (TGF). A redução do fornecimento de sangue como resultado da fibrose promove ainda mais a fadiga muscular e provoca uma extensa degeneração e fibrose dos músculos. A taxa de transformação maligna da FOS é de 7-30%. (Arakeri & Brennan, 2013)

A fibrose submucosa oral é uma doença progressiva crônica que afeta a cavidade oral, a orofaringe e o terço superior do esôfago. Caracteriza-se pela atrofia epitelial da mucosa oral, inflamação subepitelial e fibrose crônica da lâmina própria, levando aos seguintes sintomas: trismo progressivo, disfagia, sensação de ardor e intolerância a alimentos picantes. (Murthy et al., sem data)

Caracteriza-se por um aumento da deposição de colagénio NA submucosa. (Auluck, 2008)

A etiologia da fibrose submucosa oral é multifatorial e envolve fatores ambientais (capsaicina nas malaguetas, tabagismo e deficiências em micronutrientes), bem como fatores genéticos e imunológicos. Em todos os estudos houve uma predominância de

casos masculinos de FOS, este desequilíbrio de género pode ser devido ao maior consumo de produtos de nozes de areca pelos homens. (Murthy et al., sem data)

Clinicamente, produz uma estomatite não específica, por vezes erosiva, que é progressivamente complicada por uma fibrose submucosa muito incapacitante. (Renaud-Vilmer & Cavelier-Balloy, 2017)

Embora por vezes precedida ou associada à formação de vesículas, está sempre associada a uma reação inflamatória justa-epitelial seguida de alteração fibroelástica da lâmina própria e atrofia epitelial resultando em rigidez da mucosa oral e causando trismo e incapacidade de comer. (Arakeri & Brennan, 2013)

Na fase mais avançada, a principal característica é uma banda fibrosa que limita a abertura da boca e causa dificuldades na mastigação, fala, deglutição e higiene oral. (Auluck, 2008)

A apresentação clínica depende da fase da doença. Inicialmente, a maioria dos pacientes apresenta uma sensação de ardor ou intolerância a alimentos picantes, e pode ter vesículas, particularmente no paladar. Ulceração e secura da boca são então seguidas por fibrose da mucosa oral, resultando em rigidez dos lábios, língua e paladar. (Arakeri & Brennan, 2013)

Nas fases posteriores da doença, o doente começa a desenvolver xerostomia. (Awadallah et al., 2018)

Os sinais clínicos mais evidentes são uma mucosa oral esbranquiçada e opaca com bandas fibrosas palpáveis. (Arakeri & Brennan, 2013)

Em alguns casos, o branqueamento pode estar associado a pequenas vesículas que se rompem para formar erosões. (Auluck, 2008)

Além disso, o epitélio acima da superfície pode tornar-se displásico e maligno. A abertura limitada da boca interfere com o exame da mucosa oral e torna difícil o diagnóstico precoce do cancro. (Arakeri & Brennan, 2013)

Os tratamentos cirúrgicos podem ser utilizados para melhorar a abertura e o movimento da boca. (Yardimci, 2014)

A fibrose submucosa oral é essencialmente uma doença do metabolismo do colagénio, mas apesar da investigação que abrange mais de três décadas, a sua patogénese ainda não é totalmente compreendida. Parece que as mudanças na matriz extracelular podem desempenhar um papel fundamental. O aumento da síntese ou a redução da degradação do colagénio é um fator chave no desenvolvimento da FOS. (Arakeri & Brennan, 2013)

Esta doença é atualmente considerada irreversível, uma vez desenvolvido o trismo. (Awadallah et al., 2018)

Um sinal clínico útil é a dor à palpação em locais onde se desenvolvem bandas fibróticas submucosais, o trismo é principalmente causado por fibrose no tecido denso em redor do rafe pterigo-mandibular. (Arakeri & Brennan, 2013)

É de salientar que a taxa de progressão do FOS (1,9%) foi inferior à da displasia epitelial (4%), hiperqueratose (3%), hiperplasia verrucosa (3%) e líquen plano (2%). (Speight et al., 2018)

Os efeitos físicos da fibrose submucosa oral (sensação de ardor, trismo) também podem ter implicações psicológicas e sociais para os pacientes. (Arakeri & Brennan, 2013)



Figura 15- Aspeto clínico da mucosa oral na fibrose submucosa oral, adaptado do artigo de Arakeri e Brennan, 2013

3.1.5 Queilite actínica

A queilite actínica (QA) ocorre após exposição prolongada à luz ultravioleta e afeta principalmente o lábio inferior. (Lombardi & Samson, 2013)

É uma condição clínica inflamatória que afeta o lábio inferior na maioria dos casos quando há exposição excessiva e crónica aos raios UV do sol. Outros fatores de riscos como álcool e tabaco podem levar a malignização. Trata-se de um processo neoplásico “in situ”, visto que depende do grau de displasia epitelial encontrado, o qual tem graus variáveis (leve, moderado, severo). (Tenorio et al., 2018)

Para além da luz solar, a irritação dos lábios, a má higiene oral e as próteses mal-adaptadas podem desempenhar um papel no desenvolvimento da queilite actínica. (Yardimci, 2014)

É a principal causa de OIN (Neoplasia intra-epitelial oral) do lábio e o risco de transformação maligna depende da dose de radiação ultravioleta, bem como de outros fatores que contribuem. (Lombardi & Samson, 2013)

QA é mais presente nos países tropicais em trabalhadores rurais que ficam expostos de maneira prolongada ao sol, o que pode causar danos irreversíveis sem proteção adequada. Estima-se que 95% dos casos de cancro do lábio tem origem da QA. (Tenorio et al., 2018)

A queilite actínica, também conhecida como queratose actínica labial, tem um aspeto inicial desquamativo reacional, que mais tarde se desenvolve em hiperqueratose fissural. Este tipo de lesão aparece geralmente após a idade de 45 anos. (Paré & Joly, 2017)



Figura 16- Queilite actínica do lábio inferior, adaptado do artigo de Paré e Joly, 2017

Clinicamente, a QA pode apresentar-se de forma aguda (menos comum) e de forma crônica. A forma aguda está relacionada com exposições intensas ao sol e caracteriza-se pelo surgimento de edema e vermelhidão, podendo evoluir depois para vesículas, bolhas, crostas e ulcerações. A forma crônica desenvolve-se como uma elevação do lábio inferior até a comissura, provocada por exposição solar contínua. O exame histopatológico refere um epitélio escamoso hiperplásico ou atrófico, atipia celular, aumento da atividade mitótica, graus variados de displasia epitelial e infiltrado de células inflamatórias crônicas. (Tenorio et al., 2018)

Para além destas alterações epiteliais, a degeneração basofílica das fibras de colagénio, conhecida como elastose solar, é normalmente detetada no tecido conjuntivo. (Yardimci, 2014).

A ocorrência de erosão ou infiltração deve suscitar preocupações sobre a transformação invasiva e exigir uma biópsia. (Renaud-Vilmer & Cavelier-Balloy, 2017)

A taxa de transformação maligna foi estimada entre 1,4% e 36%, com um intervalo de tempo de 1 a 30 anos. (Yardimci, 2014)

Conclusão:

Os cancros da cavidade oral são os tumores malignos mais frequentes das VADS e são representados principalmente por carcinomas de células escamosas. A intoxicação por álcool e tabaco continua a ser o principal fator de risco, mas o desenvolvimento em doentes que podem ser não bebedores/não fumadores de lesões pré-cancerosas é responsável por quase 20% dos casos e está a tornar-se cada vez mais comum ao longo dos anos.

A maioria dos cancros orais podem ser evitados através da limitação dos fatores de risco.

O dentista tem um papel fundamental na deteção precoce do cancro oral, o que torna o tratamento mais conservador e o prognóstico mais favorável. O dentista deve, portanto, integrar na sua prática o rastreio sistemático das lesões orais, mais particularmente as de natureza pré-maligna ou maligna.

Dadas as patologias variadas, frequentes e por vezes atípicas da mucosa oral, há uma forte necessidade de implementar uma política de prevenção global. Algumas patologias podem ter uma evolução local e regional que pode ser fatal, enquanto outras favorecem uma rápida alteração do estado geral. Consequentemente, há uma necessidade absoluta de rastreio oral sistemático.

A vigilância pós-tratamento é um elemento importante na gestão dos cancros das cavidades orais. É, acima de tudo, clínico. Os seus principais objetivos são detetar novos desenvolvimentos, recidivas, segundas localizações e complicações de tratamento. A sua frequência está a diminuir, a sua duração é prolongada e o ideal é que seja realizada por uma consulta pluridisciplinar.

Bibliografia:

Arakeri, G., & Brennan, P. A. (2013). Oral submucous fibrosis: An overview of the aetiology, pathogenesis, classification, and principles of management. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(7), 587–593. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.08.014>

Auluck, A. (2008). *Oral Submucous Fibrosis, a Clinically Benign but Potentially Malignant Disease: Report of 3 Cases and Review of the Literature*. 74(8), 6.

Awadallah, M., Idle, M., Patel, K., & Kademani, D. (2018). Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 125(6), 628–636.

Azevedo, R. B., Faber, J., Leal, S., & Lucci, C. (2016). Histologia da Cavidade Oral. Em R. B. Oriá & G. A. de C. Brito, *Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica* (pp. 215–226). Editora Edgard Blücher. <https://doi.org/10.5151/9788580391893-09>

Barthélémy, I., Sannajust, J.-P., Revol, P., & Mondié, J.-M. (2005). Cancers de la cavité buccale. Préambule, épidémiologie, étude clinique. *EMC - Stomatologie*, 1(4), 277–294. <https://doi.org/10.1016/j.emcsto.2005.08.002>

Betz, S. J. (2019). HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. *Head and Neck Pathology*, 13(1), 80–90. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01003-7>

Bonfils, P. (sem data). *Tumeurs des glandes salivaires*. 19.

Bouletreau, P., Froget, N., Gleizal, A., & Breton, P. (2005). Affections du plancher de la bouche. *EMC - Stomatologie*, 1(2), 126–140. <https://doi.org/10.1016/j.emcsto.2005.01.009>

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

Burchell, A. N., Winer, R. L., de Sanjosé, S., & Franco, E. L. (2006). Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*, 24, S52–S61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.031>

Capella, D. L., Gonçalves, J. M., Abrantes, A. A. A., Grando, L. J., & Daniel, F. I. (2017). Proliferative verrucous leukoplakia: Diagnosis, management and current advances. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 83(5), 585–593. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.12.005>

Chammas, C., Skandri, N., & Roukoz, D. (2014). Le Carcinome Épidermoïde: A Propos de Deux Cas. *International Arab Journal of Dentistry*, 5(2), 79–84. <https://doi.org/10.12816/0028753>

Conway, D. I., Purkayastha, M., & Chestnutt, I. G. (2018). The changing epidemiology of oral cancer: Definitions, trends, and risk factors. *British Dental Journal*, 225(9), 867–873. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.922>

D'Souza, G., Pawlita, M., & Westra, W. H. (2007). Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*, 13.

El Bousaadani, A., Taali, L., Eljahd, L., Abouelfad, M., Bennani, Z., Abada, R., Rouadi, S., Roubal, M., Tawfiq, N., Benchakroun, N., Benider, M., & Mahtar, M. (2015). Épidémiologie et incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures à la grande région de Casablanca au Maroc au cours de l'année 2014. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer*, 7(4), 202–205. <https://doi.org/10.1007/s12558-015-0397-2>

Fofana, Bah, Sylla, & Camara. (2010). *Les lymphomes de la cavité buccale: Profil épidémiologique et anatomoclinique au CHU de Conakry*. 9.

Gaudet, M. M., Olshan, A. F., Chuang, S.-C., Berthiller, J., Zhang, Z.-F., Lissowska, J., Zaridze, D., Winn, D. M., Wei, Q., Talamini, R., Szeszenia-Dabrowska, N., Sturgis, E. M., Schwartz, S. M., Rudnai, P., Eluf-Neto, J., Muscat, J., Morgenstern, H., Menezes, A., Matos, E., ... Hashibe, M. (2010). Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case–control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *International Journal of Epidemiology*, 39(4), 1091–1102. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp380>

Gauzeran, D., & Saricassapian, B. (2013). Pathologies de la muqueuse buccale chez le sujet âgé en perte d'autonomie. *Actualités Odonto-Stomatologiques*, 262, 13–23. <https://doi.org/10.1051/aos/2013204>

Gupta, A. A., Kheur, S., Varadarajan, S., Parveen, S., Dewan, H., Alhazmi, Y. A., Raj,

T. A., Testaralli, L., & Patil, S. (2021). Chronic mechanical irritation and oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.5577>

Le dépistage précoce du cancer buccal. (sem data). 48.

Lee, Y.-C. A., Marron, M., Benhamou, S., Bouchardy, C., Ahrens, W., Pohlman, H., Laggiou, P., Trichopoulos, D., Agudo, A., Castellsague, X., Bencko, V., Holcatova, I., Kjaerheim, K., Merletti, F., Richiardi, L., Macfarlane, G. J., Macfarlane, T. V., Talamini, R., Barzan, L., ... Hashibe, M. (2009). Active and Involuntary Tobacco Smoking and Upper Aerodigestive Tract Cancer Risks in a Multicenter Case-Control Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 18(12), 3353–3361. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0910>

Lefebvre, J.-L., & Chevalier, D. (2012). Épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *EMC - Oto-rhino-laryngologie*, 7(2), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0246-0351\(12\)41900-6](https://doi.org/10.1016/S0246-0351(12)41900-6)

Lombardi, T., & Samson, J. (2013). Transformation maligne sur cheilite actinique chronique chez un sujet roux. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 19(4), 273–274. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2013091>

Mares, S., Ben Slama, L., Gruffaz, F., Goudot, P., & Bertolus, C. (2013). Caractère potentiellement malin du lichen plan buccal et des lésions lichénoïdes. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*, 114(5), 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.revsto.2013.05.007>

Martin-Hernan, F., Sanchez-Hernandez, Jg., Cano, J., Campo, J., & del Romero, J. (2013). Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e439–e444. <https://doi.org/10.4317/medoral.18419>

Menard, M., Rodriguez, J., Hoffmann, C., Hans, S., Villeneuve, A., & Halimi, P. (2019). Cancri della cavità orale. *EMC-Otorinolaringoiatria*, 18(1), 1–24.

Michaud, D. S., Fu, Z., Shi, J., & Chung, M. (2017). Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiologic Reviews*, 39(1), 49–58. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxx006>

Murthy, V., Mylonas, P., Carey, B., Yogarajah, S., Farnell, D., Addison, O., Cook, R., Escudier, M., Diniz-Freitas, M., Limeres, J., Monteiro, L., Silva, L., Fricain, J.-C., Catros, S., Fénelon, M., Lodi, G., Lombardi, N., Brailo, V., & Ariyaratnam, R. (sem data). *Taux de transformation maligne de la fibrose orale sous-muqueuse: Revue systématique de la littérature et méta-analyse*. 17.

Nokta, M. (2008). Oral manifestations associated with HIV infection. *Current HIV/AIDS Reports*, 5(1), 5–12. <https://doi.org/10.1007/s11904-008-0002-8>

Paré, A., & Joly, A. (2017). Cancers de la cavité buccale: Facteurs de risque et prise en charge. *La Presse Médicale*, 46(3), 320–330. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.004>

Perrinaud, A. (2008). Carcinomes épidermoïdes (ou spinocellulaires). *Mise au point*, 5.

Purdue, M. P., Hashibe, M., Berthiller, J., La Vecchia, C., Maso, L. D., Herrero, R., Franceschi, S., Castellsague, X., Wei, Q., Sturgis, E. M., Morgenstern, H., Zhang, Z.-F., Levi, F., Talamini, R., Smith, E., Muscat, J., Lazarus, P., Schwartz, S. M., Chen, C., ... Hayes, R. B. (2009). Type of Alcoholic Beverage and Risk of Head and Neck Cancer—A Pooled Analysis Within the INHANCE Consortium. *American Journal of Epidemiology*, 169(2), 132–142. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn306>

Reichart, P. A., & Philipsen, H. P. (2005). Oral erythroplakia—A review. *Oral Oncology*, 41(6), 551–561. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2004.12.003>

Renaud-Vilmer, C., & Cavelier-Balloy, B. (2017). Les lésions précancéreuses épithéliales buccales. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 144(2), 100–108.

Reychler, H., & Weynand, B. (2010). Dépistage et diagnostic des lésions précancéreuses de la muqueuse orale. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 111(4), 203–207. <https://doi.org/10.1016/j.stomax.2010.07.005>

Rh, A., Rf, N., Af, R., Fva, R., Ra, R., & Jab, R. (2019). *ASPECT BUCCO-FACIAL D'UN SARCOME DE KAPOSI ASSOCIE AU VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH) (A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE)*. 17, 7.

Ricard, A.-S., Majoufre-Lefebvre, C., Demeaux, H., Siberchicot, F., & Zwetyenga, N. (2007). Carcinomes épidermoïdes simultanés de la cavité buccale et de l'oropharynx. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale*, 108(6), 509–512.

<https://doi.org/10.1016/j.stomax.2007.04.006>

Righini, C. A., Karkas, A., Morel, N., Soriano, E., & Reyt, E. (2008). Facteurs de risque des cancers de la cavité buccale, du pharynx (cavum exclu) et du larynx. *La Presse Médicale*, 37(9), 1229–1240. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2008.03.010>

Rivera, C. (2015). *Essentials Of Oral Cancer*. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.192487>

Rivera, C., & Venegas, B. (2014). Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *ONCOLOGY LETTERS*, 6.

Rupe, C., Basco, A., Schiavelli, A., Cassano, A., Micciche', F., Galli, J., Cordaro, M., & Lajolo, C. (2022). Oral Health Status in Patients with Head and Neck Cancer before Radiotherapy: Baseline Description of an Observational Prospective Study. *Cancers*, 14(6), 1411. <https://doi.org/10.3390/cancers14061411>

Saidak, Z., Galmiche, A., Ouendo, M., Chatelain, D., Constans, J.-M., & Testelin, S. (2022). Principe et applicabilité de la chirurgie de précision aux cancers de la tête et du cou. *médecine/sciences*, 38(6–7), 562–569. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022082>

Scully, C., Bagan, J. V., Hopper, C., & Epstein, J. B. (2008). Oral cancer: Current and future diagnostic techniques. *American Journal of Dentistry*, 21(4), 11

Seintou, A., Gaydarov, N., Lombardi, T., & Samson, J. (2012). Histoire naturelle et transformation maligne du lichen plan buccal. 1^{ère} partie: Mise au point. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 18(2), 89–107. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2012006>

Singhvi, H. R., Malik, A., & Chaturvedi, P. (2017). The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 38(01), 44–50. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.203510>

Speight, P. M., Khurram, S. A., & Kujan, O. (2018). Oral potentially malignant disorders: Risk of progression to malignancy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 125(6), 612–627.

Tenorio, E. P., Santos, J. A. P. dos, Ferreira, S. M. S., Peixoto, F. B., & Ribeiro, C. M. B. (2018). Actinic cheilitis: Case report. *Revista Médica de Minas Gerais*, 28. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20180060>

Winn, D., Lee, Y.-C., Hashibe, M., Boffetta, P., & the INHANCE consortium. (2015). The INHANCE consortium: Toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Diseases*, 21(6), 685–693. <https://doi.org/10.1111/odi.12342>

Woo, S.-B. (2019). Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head and Neck Pathology*, 13(3), 423–439. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01020-6>

Yardimci, G. (2014). Precancerous lesions of oral mucosa. *World Journal of Clinical Cases*, 2(12), 866. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.866>