

Carcinoma adenoide cístico

Adenoid cystic carcinoma

DOI:10.34117/bjdv8n4-625

Recebimento dos originais: 21/02/2022

Aceitação para publicação: 31/03/2022

Raiane Ferreira de Paula

Discente de Odontologia da Universidade Brasil
Instituição: Universidade Brasil - Campus Fernandópolis, Brasil
Endereço: Estrada Projetada F1, s/n Fazenda Santa Rita, Fernandópolis
SP, CEP: 15600-000
E-mail: raianedepaula19@gmail.com

Luciana Estevam Simonato

Doutora em Engenharia Biomédica pela Universidade Brasil
Instituição: Universidade Brasil - Campus Fernandópolis, Brasil
Endereço: Estrada Projetada F1, s/n Fazenda Santa Rita, Fernandópolis
SP, CEP: 15600-000
E-mail: lucianasimonato@gmail.com

Karina Gonzalez Camara Fernandes

Mestra em Endodontia pela Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic
Instituição: Universidade Brasil - Campus Fernandópolis, Brasil
Endereço: Estrada Projetada F1, s/n Fazenda Santa Rita, Fernandópolis
SP, CEP: 15600-000
E-mail: karinagcf@yahoo.com.br

RESUMO

O carcinoma adenoide cístico (CAC) é a neoplasia maligna mais frequente das glândulas salivares menores, caracteriza-se clinicamente por ser de crescimento lento, a localização mais frequente é o palato duro. Objetivo: O objetivo do presente trabalho será discorrer sobre as principais características do CAC. Materiais e Métodos: Um levantamento bibliográfico foi realizado nas seguintes bases de dados: Scielo, Bireme, Pubmed, empregando-se os termos descritores: “carcinoma”, “glândulas salivares” e “tumor”, associados entre si pelo operador booleano “AND”. Resultados: O CAC é um tipo de câncer (tumor basalóide), com início nas glândulas salivares, geralmente são pequenos, com crescimento lento. Sintomas incluem uma úlcera no palato, um nódulo na face ou pescoço, causando dor ou incapacidade de mover certos músculos. O diagnóstico conta com anamnese e exame patológico (biópsia, FNA). Sua terapia é baseada na ressecção cirúrgica. O carcinoma adenoide cístico é uma neoplasia maligna de difícil diagnóstico e com elevada morbimortalidade associada. Mesmo após o tratamento o paciente deve ser constantemente avaliado. Conclusão: Foi possível concluir que o CAC é considerado o quinto lugar das lesões epiteliais malignas das glândulas salivares, por isso torna-se tão importante um diagnóstico precoce e correto tratamento com o intuito de evitar metástases.

Palavras-chave: carcinoma, glândulas salivares, tumor.

ABSTRACT

Adenoid cystic carcinoma (ACC) is the most frequent malignant neoplasm of the minor salivary glands, it is clinically characterized by being of slow growth, the most frequent location is the hard palate. Objective: The objective of this work will be to discuss the main characteristics of the CAC. Materials and Methods: A bibliographic survey was carried out in the following databases: Scielo, Bireme, Pubmed, using the descriptors: “carcinoma”, “salivary glands” and “tumor”, associated with each other by the Boolean operator “AND” Results: CAC is a type of cancer (basaloid tumor), starting in the salivary glands, they are usually small, slow growing. Symptoms include an ulcer on the palate, a lump on the face or neck, causing pain or inability to move certain The diagnosis relies on anamnesis and pathological examination (biopsy, ANF). Its therapy is based on surgical resection. Adenoid cystic carcinoma is a malignant neoplasm of difficult diagnosis and with high associated morbidity and mortality. Even after treatment, the patient must be constantly Conclusion: It was possible to conclude that CAC is considered the fifth place of malignant epithelial lesions of the salivary glands, which is why an accurate diagnosis is so important. ope and correct treatment in order to avoid metastases.

Keywords: carcinoma, salivary glands, tumor.

1 INTRODUÇÃO

O Carcinoma Adenoide Cístico (CAC), é uma neoplasia epitelial maligna que se origina nas glândulas salivares, foi originalmente descrito por Robin, Lorain e Laboulbene em dois artigos publicados nos anos de 1853 e 1854, onde foi relatado um tumor parotídeo e dois tumores nasais¹.

Apesar de se desenvolver em quase todas as glândulas salivares, é mais comumente visto nas glândulas salivares acessórias. Afeta principalmente pessoas com idade entre 40 e 60 anos.²

Embora o CAC geralmente não se espalhe para os linfonodos próximos ao tumor, ele pode crescer ao longo do espaço ao redor dos nervos (invasão perineural) na periferia do tumor. Ele também pode se espalhar para partes do corpo que estão distantes da corrente sanguínea. O carcinoma adenóide cístico tem probabilidade de recidiva muitos anos após o tratamento³.

Os carcinomas adenoides císticos podem ter até três tipos diferentes de células. A maioria dos tumores é composta por dois ou três tipos diferentes de células, dividindo-se em diferentes tipos, dependendo das células que o compõem. O carcinoma adenóide cístico sólido compreende células que se assemelham a lamelas sólidas quando vistas ao microscópio. Dos três tipos, o carcinoma adenóide cístico apresenta o pior prognóstico.⁴²

O carcinoma adenóide cístico tubular consiste em células em forma de tubos, é aquele com o melhor prognóstico. O CAC cribriforme contém células cancerosas

rodeadas por células normais. Quando visto ao microscópio, o esfregaço do tumor parece ter muitos orifícios. O carcinoma cribriforme é a forma mais comum de carcinoma adenóide cístico. Esse tipo de tumor tem prognóstico entre o carcinoma sólido e o carcinoma tubular.⁴

Frequentemente se manifesta como um tumor pequeno e de crescimento lento, no entanto, é diagnosticado em estágio avançado na maioria dos casos, apresentando crescimento mais lento, em comparação com outros carcinomas, e baixa prevalência de disseminação para linfonodos locais e regionais. Porém, as recorrências locais e à distância e a disseminação hematogênica são relativamente comuns.⁵

A metástase à distância é bastante comum, com maior prevalência nos pulmões, seguida pelos ossos, fígado e cérebro.⁶

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre carcinoma adenóide cístico.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura (pesquisa bibliográfica) com abordagem qualitativa de artigos sobre Carcinoma Adenoide Cístico. A busca foi realizada em bases de dados acadêmicas e da área da saúde: Medline, Lilacs e Bireme, Pubmed, Scielo utilizando os seguintes descritores: “carcinoma”, “glândulas salivares” e “tumor”, associados entre si pelo operador booleano ‘AND’.

Os critérios de inclusão/exclusão no estudo foram: possuir texto completo disponível, assunto principal, aspectos clínicos; idioma português, publicações dos últimos dez anos, entre janeiro de 2010 a fevereiro de 2022. Ao iniciar a busca com os termos mencionados, foram aplicados os filtros com os referidos critérios. A análise dos dados foi realizada mediante a leitura minuciosa dos artigos selecionados, para posterior sintetização e interpretação dos dados mais relevantes como demonstrado nos resultados abaixo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O carcinoma adenoide cístico (CAC) é um tipo de câncer, que na maioria dos casos tem início em uma das glândulas salivares. No entanto, também pode começar em outras partes do corpo, como a pele ou a mama. A maioria dos carcinomas adenóides císticos são pequenos, geralmente apresentam menos de 5 cm e possuem crescimento lento. Entretanto, grupos de células tumorais geralmente circundam os nervos e usam os

nervos para se espalhar para o tecido circundante. Isso é chamado de invasão perineural. Por esse motivo, o tumor costuma ser difícil de remover completamente apenas com cirurgia. Infelizmente, o prognóstico geral é ruim porque muitos pacientes apresentam recorrências locais tardias e metástases à distância.⁷

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o carcinoma adenóide cístico como um "tumor basalóide composto de células epiteliais e mioepiteliais em várias configurações morfológicas, incluindo modelos tubulares, blindados e sólidos". É um tumor maligno que cresce frequentemente de forma mais lenta, desenvolvendo-se nas glândulas salivares acessórias.⁸

O carcinoma adenoide cístico é uma das lesões malignas mais comuns em glândulas salivares, 40% a 45% dos carcinomas adenóides císticos são em glândulas salivares menores com predileção do palato. De todas as lesões malignas em glândulas salivares os carcinomas adenóides císticos acometem de 11% a 17% a glândula submandibular, representando a lesão maligna de maior prevalência, 8% a 15% a glândula sublingual e apenas 2% a glândula parótida. Os carcinomas adenóides císticos acometem com maior prevalência adultos, com baixa diferença de proporção entre sexos. De natureza agressiva, o carcinoma adenóide cístico apresenta prognóstico ruim, capacidade metastática em sítios distantes, invasão perineural e alta taxa de recidiva.⁸

As neoplasias malignas de glândulas salivares são incomuns e perfazem apenas cerca de 2-6,5% dos tumores da região da cabeça e pescoço.²

Sousa et al., (2013), relatam em seu estudo que o CAC foi descrito pela primeira vez em 1856, esse tipo de neoplasia localiza-se na glândula submaxilar em 22% dos casos. Da mesma forma que o adenoma pleomórfico é mais frequente no sexo feminino, mas em idades mais avançadas, entre 50 e 70 anos e a localização mais frequente é na parótida.⁵

De acordo com Dantas et al., (2015), existem três formas histológicas de carcinoma adenóide cístico: cribriforme, tubular e sólido, a mistura dos padrões acima pode ocorrer no mesmo tumor. Loco regionalmente, pode afetar a linfadenopatia cervical próxima e é altamente neurotrófico. Metástases pulmonares distantes são comuns mesmo anos após o tratamento do tumor primário, podendo gerar metástases para o cérebro, fígado e rim também.⁴

3.1 AS GLÂNDULAS SALIVARES

A saliva é importante porque contém produtos químicos que ajudam na digestão, produzida por órgãos chamados glândulas salivares, localizados na cabeça e no pescoço. A maioria das pessoas tem três glândulas salivares principais e muitas glândulas salivares menores. As principais glândulas salivares são chamadas de glândula parótida, glândula submandibular e glândula sublingual. As glândulas salivares menores são muito pequenas e são tantas que não recebem seus próprios nomes, a maioria das glândulas salivares menores se encontram espalhadas na cavidade oral.⁹

A glândula parótida é a maior glândula salivar e é encontrada na lateral do rosto, bem na frente da orelha. A glândula submandibular é encontrada logo abaixo da mandíbula, perto do topo do pescoço. A glândula sublingual é a menor das glândulas principais e é encontrada sob a língua. As glândulas salivares são compostas por pequenos grupos de células chamadas glândulas, que são conectadas dentro da boca por canais longos e finos chamados dutos. As glândulas produzem os produtos químicos da saliva que descem pelos dutos até a boca.¹⁰

Muitos autores investigaram os padrões de invasão e a rota de entrada do tumor na mandíbula pelo câncer do assoalho da boca. Existem dois tipos de envolvimento ósseo pelo câncer oral. O primeiro é um padrão invasivo/infiltrativo em que o tumor avança com dedos e ilhas em osso esponjoso com pouca atividade osteoclástica. Normalmente, as radiografias mostram uma radioluscência mal definida da mandíbula. No padrão erosivo, o osso retrocede diante de uma ampla margem tumoral de empurrar com uma atividade osteoclástica ativa. Neste caso, o tumor aparece como uma escavação em forma de U ou recortada no córtex ósseo na imagem de raio-x.⁹

O papel dos dentes no condicionamento da infiltração mandibular é questionado. Estudos sugeriram que os tumores que invadem a mandíbula dentada tendem a entrar no osso através da membrana periodontal; Brown e Muller, descobriram que o caminho para a entrada do tumor era através da mucosa anexada do osso alveolar na mandíbula dentada e edêntula.¹⁰

O tumor penetra no córtex da mandíbula pela face lingual da região incisal com padrão invasivo. Uma vez penetrado no osso esponjoso, o câncer invade amplamente os espaços medulares e, finalmente, o cimento e a dentina da raiz dentária.¹¹

A progressão do câncer através do osso da mandíbula tem sido investigada principalmente para o CAC, que representa a histologia mais comum entre as neoplasias da cavidade oral. Poucos autores relatam a infiltração de CAC na mandíbula sem causar

qualquer destruição acentuada do osso e poucas alterações radiográficas, havendo uma infiltração dentária direta.⁵

3.2 SINTOMAS DE CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO

Dependendo da localização do tumor, os sintomas do carcinoma adenóide cístico podem incluir uma úlcera no palato, um nódulo que cresce lentamente na face ou pescoço, causando dor ou incapacidade de mover certos músculos. Se apresenta unilateral. Os dois últimos sintomas sugerem que as células tumorais circundam um grande nervo facial denominado nervo facial (nervo craniano VII).⁶

3.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado em história clínica correta, exame físico minucioso que inclui palpação bimanual da glândula e possível linfadenopatia cervical. Diagnóstico patológico (biópsia, FNA) também é essencial. Os seguintes testes são úteis para o diagnóstico de massas cervicais faciais: ultrassonografia (com ou sem punção aspirativa por agulha fina), tomografia computadorizada, ressonância magnética. Em comparação com a ressonância magnética, a TC pode determinar o envolvimento ósseo precoce e metástases regionais. Às vezes, será necessário completar o exame do paciente com um estudo de extensão para descartar metástases à distância.⁴

O prognóstico de sobrevivência diminui em 5-20 anos, portanto, um acompanhamento completo é recomendado. Aos 5 anos, 45-80% dos pacientes vivem e aos 10 anos, entre 22 e 44%. A invasão perineural está associada a uma maior taxa de recorrência e metástase à distância. A recorrência local ocorre em aproximadamente 32% dos casos e o risco de metástases à distância é de 40%, mesmo anos após o tratamento. A maioria dos carcinomas adenóides císticos é diagnosticada pela primeira vez após a coleta de uma pequena amostra de tecido em um procedimento denominado biópsia. Um procedimento semelhante denominada biópsia aspirativa por agulha fina também pode ser realizada.¹²

Os carcinomas adenóides císticos são geralmente constituídos por dois tipos de células: células ductais e mioepiteliais. O patologista pode realizar um teste chamado imuno-histoquímica na amostra de tecido. Este teste permite que o patologista veja as células ductais e mioepiteliais no tumor. Quando a imuno-histoquímica é realizada, o carcinoma adenóide cístico pode mostrar os seguintes resultados: Citoqueratina 5 (CK5) - Positivo em células mioepiteliais; p40 - Positivo em células mioepiteliais; S100 -

Positivo em células mioepiteliais; Citoqueratina 7 (CK7) - Positiva em células ductais e mioepiteliais; Antígeno de músculo liso (SMA) - Positivo em células mioepiteliais; Antígeno Muscle Specific (MSA) - Positivo em células mioepiteliais; SOX10 - Positivo em células ductais e mioepiteliais.⁶

Com o tumor totalmente removido, o mesmo deve ser enviado ao patologista que realizará análise da peça e laudo. Este relatório irá confirmar ou revisar o diagnóstico inicial e fornecer informações adicionais importantes, como tamanho do tumor, margens e disseminação das células tumorais para os linfonodos. Essas informações são usadas para determinar o estágio do câncer e para decidir se o tratamento adicional é necessário. O diagnóstico diferencial com outros tipos de neoplasias malignas que acometem essa glândula é importante, como tumor mucoepidermóide e adenocarcinoma. Existem outros tumores mais raros, como carcinoma de células acinares, carcinoma de células ductais, carcinoma oncocítico, carcinossarcoma e carcinoma de células escamosas primário.¹⁴

Embora a frequência de tumores malignos em a glândula salivar menor do tipo ACC intraósseo pode ser raro, principalmente na maxila, deve ser incluído no diagnóstico diferencial de lesões ósseas expansivas.¹²

Para descartar outras lesões com características histopatológicas semelhantes às do CAC, deve ser realizado um painel imuno-histoquímico, utilizando o sistema de detecção ENVISION (EnVision™ G2 Doublestain System, Dako North America Inc., Carpinteria, Califórnia, EUA)⁶.

3.4 TRATAMENTO

O tratamento, quando atinge a glândula submaxilar, consiste na ressecção do tumor com margens de segurança, associada à dissecação cervical nos pacientes com linfadenopatia clínica ou radiológica positiva. Alguns autores consideram a radioterapia pós-operatória em todos os casos devido ao alto índice de recorrência, porém é um tumor de baixa radiosensibilidade. É recomendado nos casos que apresentam invasão perineural ou perivascular, margens positivas e tumores com classificação TNM maior ou igual a T2. Os resultados do tratamento combinado de cirurgia e radioterapia são melhores do que a cirurgia isolada (80-95% dos casos de controle loco-regional no tratamento combinado, contra 50% no caso do tratamento com cirurgia isolada).⁵

A ressecção cirúrgica de tumor orofacial é extremamente debilitante por natureza devido ao seu profundo impacto psicológico, além das deficiências orais. Funções vitais como falar, comer e engolir são gravemente afetadas. A boa aparência física tem uma

relação direta com a autoestima de um indivíduo e, eventualmente, com sua aceitação social. O plano de tratamento é influenciado pelos padrões de recorrência e fatores prognósticos do carcinoma, saúde física e condição econômica do paciente.¹

A reabilitação com uma prótese obturadora é frequentemente usada por ser um procedimento não invasivo e de baixo custo que, quando removido, permite um exame clínico de o local, o que possibilita a descoberta antecipada de um potencial recidiva de neoplasia. Reabilitando maxilar proporcionando bem-estar ao paciente, oferecendo melhorias em fala, mastigação e deglutição. Procedimentos de reabilitação maxilofacial foram descritos muito pouco na literatura, o que poderia tornar difícil para o cirurgião-dentista realizar o trabalho quando confrontado com uma reabilitação deste tipo. Além disso, a participação do cirurgião-dentista antes, durante e após tratamento oncológico das neoplasias do complexo maxilofacial demonstra a importância de ter profissionais formando uma equipe multidisciplinar.¹⁵

A mutilação causada pela demora no tratamento do câncer na região da face pode causar muitos transtornos ao paciente de naturezas estética, funcional e emocional, impactando na autoestima e muitas vezes levando ao isolamento social. Geralmente a reabilitação protética melhora a fala, mastigação e estética, além de isolar a boca da cavidade nasal, melhorando muito a qualidade de vida.¹⁶

É importante que os profissionais de saúde não subestimem os relatos de seus pacientes e se empenhem em seu diagnóstico ou encaminhamento imediato; já nas neoplasias malignas, o diagnóstico precoce é fundamental para a obtenção de um prognóstico favorável. Por outro lado, diante de um mau prognóstico, todos os esforços devem ser direcionados para a melhoria da qualidade de vida do paciente.¹⁷

O carcinoma adenoide cístico é uma neoplasia maligna de difícil diagnóstico e com elevada morbimortalidade associada.

4 CONCLUSÃO

O atendimento multidisciplinar de pacientes oncológicos, contribui de forma significativa para minimizar as sequelas causadas pela doença. A reabilitação maxilofacial permite reabilitar os pacientes com defeitos causada pela remoção cirúrgica de neoplasias do complexo maxilofacial. Com a reabilitação protética, é possível proporcionar conforto, funcionalidade e habilidades como engolir e falar de maneira satisfatória, melhoria da qualidade de vida e a reintegração destes pacientes no mundo biopsicossocial.

REFERÊNCIAS

- 1 SILVA, L.P. Análise da relação entre a expressão de marcadores de células tronco tumorais (ALDH-1 e SOX-2) e as características clínico patológicas de neoplasias de glândulas salivares. 2019, 162p. (Tese de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral. Natal, 2019.
- 2 ALVES, A.T.N.N.; SOARES, F.D.; JUNIOR, A.S.; MEDEIROS, N.; MILAGRES, A. Carcinoma adenóide cístico: revisão da literatura e relato de caso clínico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2004, v.40, n.6, p.421-424. doi:<https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000600010>.
- 3 BERNARDES, V.F.; VITORINO, C.; MESQUITA, R.A.; CARMO, M.A.V.; AGUIAR, M.C.F. Carcinoma adenoide cístico sólido em palato e seio maxilar. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* v.72, n.4, ago, 2006. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992006000400023> .
- 4DANTAS, A.F. et al. Características clínico-patológicas e perineurais da invasão no carcinoma adenoide cístico: uma sistemática. *Braz J Otorhinolaryngol.* v.81, n.3, p.329-335, 2015. DOI:<<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.07.016>>.
- 5 SOUSA, R.I.M.; SANTOS, M.G.C.; OLIVEIRA, M.S.; MENDONÇA, V.B.A.; ALVES, P.M.; PEREIRA, J.V. Adenoma Pleomórfico em glândula submandibular: relato de caso e uma revisão dos achados atuais. *Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac.* [online]. v.13, n.2, pp. 09-14, 2013. ISSN 1808-5210.
- 6 SEVERO, M.L.B.; BARROS, C.S.; ROCHA, L.C.O.N.; MÂCEDO, L.S.; MIGUEL, C.C.; SILVEIRA, E.J.D. Carcinoma adenoide cístico: imuno-histoquímica e diagnóstico diferencial, um relato de caso. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* v.55, n.5. Sep-Oct 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190044>.
- 7 MOSCONI, C. Avaliação Imunoistoquímica de mediadores envolvidos na evasão imunológica de células tumorais em Carcinoma Adenóide Cístico de glândulas salivares. 2020, 52p. (Tese Doutorado). Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Odontologia (FO). Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Goiânia, 2020.
- 8 SILVA, I.Q. Análise do perfil imuno-histoquímico entre o Carcinoma Adenóide Cístico e Adenoma Pleomórfico: Uma Revisão De Literatura. 2020, 35p. Universidade Federal De Sergipe. Campus Universitário Professor Antônio Garcia Filho. Lagarto, 2020.
- 9 BIZ, M. Glândulas Salivares. Disponível em: <https://histobuco.paginas.ufsc.br/glandulas-salivares/>. Acesso em janeiro de 2022.
- 10 MELO, A.U.C.; AGRIPINO, G.G.; RIBEIRO, C.F.; MARTINS, A.P.; ARAGÃO, M.S.; ROSA, M.R.D. Neoplasias de Glândulas Salivares: Estudo Retrospectivo de 134 casos numa população do Nordeste do Brasil. *Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac.* [online]. v.12, n.2, pp. 65-72, 2012. ISSN 1808-5210.

11 GOMEZ, R. Carcinoma Adenoide Cístico. Disponível em: <https://patologiabucal.com.br/portfolio-item/carcinoma-adenoide-cistico/>. Acesso em fevereiro de 2022.

12 ANJOS, C.L.; CAVALCANTI, L.R.O.; CHAGAS, K.A.; SENA, M.S.N.B.; PEIXOTO, F.B.; FERREIRA, S.M.S.; PANJWANI, C.M.B.R. Aspecto histopatológico do Carcinoma Adenoide Cístico em cavidade bucal: relato de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (35), e1355. <https://doi.org/10.25248/reas.e1355.2019>.

13 AMORIM, R.F.B.; SILVA, L.Y.C, FREITAS, R.A. Evolução clínica agressiva de carcinoma adenoide cístico sólido. *Rev. bras. patol. oral*; v. 2, n. 2: 17-20, abr.-jun. 2003.

14 ONCOGUIA. Tipos de Câncer de Glândulas Salivares. 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-cancer-de-glandulas-salivares/8523/511/>. Acesso em fevereiro de 2022.

15 ALBUQUERQUE, D.M.; BEDRAN, N.R.; QUEIROZ, T.F.; NETO, T.S.; SENNA, M.A.A. A importância da presença do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar das unidades de tratamento intensivo. *Revista Fluminense de Odontologia*. Ano XXII, n.45, janeiro/junho, 2016. ISSN 1413-2966/ D-2316.

16 LIMA, L.C.S. et al. Implicações clínicas orais e a importância dos cuidados odontológicos em pacientes sob cuidados paliativos: Revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 9, 2021. p. e52410918356, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i9.18356.

17 AMORIM, G.C.; SOUSA, A.S.; ALVES, S.M. Prevenção e diagnóstico precoce do câncer bucal: Uma revisão de literatura. *Rev. UNINGÁ, Maringá*, v. 56, n. 2, p. 70-84, abr./jun. 2019. DOI: <<http://ec2-34-233-57-254.compute-1.amazonaws.com/index.php/uninga/article/view/2197>>.