



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**EFEITOS COLATERIAS DA RADIOTERAPIA EM PACIENTES
COM CARCINOMA PAVIMENTO CELULAR DA CAVIDADE
ORAL**

Trabalho submetido por
Anna Carolina Ferreira Lopes Duarte Ribeiro
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**EFEITOS COLATERAIS DA RADIOTERAPIA EM PACIENTES
COM CARCINOMA PAVIMENTO CELULAR DA CAVIDADE
ORAL**

Trabalho submetido por
Anna Carolina Ferreira Lopes Duarte Ribeiro
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Dr. Jorge Rosa Santos

setembro de 2016

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu orientador Dr. Jorge Rosa Santos pela oportunidade de desenvolver os meus conhecimentos nesta área, contribuir para o enriquecimento da minha formação académica, assim como pela disponibilidade e ajuda na realização deste trabalho.

À minha irmã Margarida pela paciência, amizade, companhia e afecto que tem vindo a demonstrar ao longo dos anos. Mas sobre tudo pela transmissão de confiança e de força em todos os momentos, por tudo, obrigada.

Aos meus pais por estarem sempre presentes, por acreditarem em mim e me incentivarem a dar sempre o meu melhor. Por todo o amor, o tempo consagrado, a confiança e a coragem, pela a forma como ao longo destes anos tão bem me souberam ajudar. Obrigada por tudo!

A toda a minha família pela compreensão e encorajamento, durante todo este período.

Por fim, a todos os meus amigos que me acompanharam aos longo dos meus estudos, por toda amizade que me transmitiram e pelas boas memórias que guardo com muito carinho.

RESUMO

O carcinoma pavimento celular da cavidade oral (CPCCO) é o mais comum dos tumores malignos da cavidade orofaríngea, com uma prevalência de 95% dos casos.

Os tratamentos mais usados no CPCCO incluem frequentemente uma combinação de intervenções muito invasivas e debilitantes tais como a cirurgia ressectiva, a radioterapia e quimioterapia.

Além disso, sendo a esperança de vida destes pacientes posta em risco, eles passam por períodos de stresse elevados e há uma diminuição da qualidade de vida devido aos efeitos secundários do tratamento.

A presente tese pretende descrever a doença, os possíveis tratamentos e complicações da mesma, tomando como ponto central os efeitos secundários da radioterapia e a necessidade da equipa pluridisciplinar para auxiliar o paciente em todas as suas necessidades e maximizar o sucesso do tratamento.

Palavras-chave: Carcinoma pavimento celular, cavidade oral, radioterapia, efeitos secundários

ABSTRACT

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common of the oropharyngeal malignancies with a prevalence reaching to 95%.

The most common therapeutic plans for OSCC often include combinations of very intruding and handicapping interventions such as excision surgery, radiotherapy and chemotherapy.

Moreover to the life threatening situation the patients have to endure stressful periods of degraded quality of life, due to the secondary effects of the therapies.

This paper intends to depict the disease, possible treatments and associated issues, making the strong point on the secondary effects of radiotherapy and the need of a pluri-disciplinary team to correctly address all the needs of the patient and to maximise the chances of a successful outcome.

Keywords: squamous cell carcinoma, oral cavity, radiotherapy, secondary effects

RÉSUMÉ:

Le carcinome épidermoïde ou spinocellulaire, ayant une prévalence proche de 95%, est la tumeur maligne la plus observée dans la cavité oro-pharyngienne.

La thérapie la plus courante pour ce type de carcinome est une combinaison d'interventions invasives et sources d'invalidités tels que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Le patient sera donc éprouvé par une situation possiblement mortelle et de surcroît, souffrir une période stressante avec une dégradation de sa qualité de vie découlant des effets secondaires des traitements reçus.

Ce mémoire a comme finalité la description de la maladie ainsi que les traitements possibles et les conséquences associées en accentuant la partie des effets secondaires suite au traitement par radiothérapie, ainsi que la nécessité d'une équipe multidisciplinaire prenant en charge tous les besoins des patients, augmentant ainsi la probabilité du succès du traitement.

Mots clés: carcinome spinocellulaire, cavité bucale, radiothérapie, effets secondaires

Índice geral

Índice de figuras.....	9
Índice de tabelas.....	11
Lista de abreviaturas.....	13
Introdução	15
Materiais e Métodos.....	17
Desenvolvimento	19
Carcinoma pavimento celular da cavidade oral.....	19
a) Carcinogénese.....	19
b) Epidemiologia.....	21
c) Factores de risco.....	23
d) Sinais e sintomas.....	27
e) Diagnóstico e estadiamento.....	31
Decisão terapêutica – multidisciplinaridade.....	37
a) Equipa oncológica.....	37
b) Terapêutica implementada.....	39
Efeitos secundários da radioterapia.....	43
a) Efeitos temporários.....	45
Dor.....	45
Mucosite/ úlceras na mucosa	45
Disgeusia/ alteração do paladar.....	47
Malnutrição.....	48

Infecções.....	50
Eritema/Radiodermite.....	52
b) Efeitos permanentes.....	53
Xerostomia/ hipossalialia.....	53
Cáries.....	54
Osteorradionecrose.....	56
Trismus e fibrose.....	59
Papel do médico dentista.....	60
a) Diagnóstico precoce.....	60
b) Antes, durante e pós-Rt.....	62
Reabilitação.....	65
a) Diferentes tipos de reabilitação.....	65
b) Qualidade de vida a longo prazo.....	66
Conclusões.....	69
BIBLIOGRAFIA	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Propriedades adquiridas no desenvolvimento do cancro

Figura 2 - Sobrevivência do cancro oral dividida por sexo

Figura 3 - Sobrevivência do cancro oral dividida por grupo etário

Figura 4 – Forma precoce do CPCCO no pavimento da cavidade oral

Figura 5 – CPCCO no bordo lateral da língua

Figura 6 - Lesão eritroplásica com carcinoma na porção lateral da língua

Figura 7 - Tumor úlceroativo na porção lateral da língua

Figura 8 - Tumor do pavimento da cavidade oral

Figura 9 - Mucosite induzida por radiação: eritema e ulceração da mucosa.

Figura 10 - Candidíase pseudomembranosa

Figura 11 – Quelite angular

Figura 12- Aparência clínica da radiodermite nos diferentes estadios

Figura 13 - Cáries dentárias pós-Rt e Rx correspondente

Figura 14 - Imagem radiográfica de ORN

Figura 15 – Aparência clínica da ORN

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Estadiamento TNM do CPCCO

Tabela 2- Terapia selecionada e métodos de actuação nos diferentes estadios.

Tabela 3- Classificação da mucosite segundo WHO

Tabela 4- Alterações na alimentação em pacientes oncológicos

Tabela 5- Efeitos secundários da Rt e alterações alimentares propostas

Tabela 6- Classificação da radiodermite

Tabela 7- Classificação da ORN segundo Marx

Tabela 8- Classificação da ORN

LISTA DE ABREVIATURAS

ATM – Articulação Temporo-mandíbular

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

BI – Biópsia Incisional

BE – Biópsia Excisional

CLE – Endomicroscopia Confocal a Laser

CPC – Carcinoma pavimento celular

CPCCO – Carcinoma Pavimento Celular da Cavidade Oral

DOC-Score - Diagnóstico do cancro oral usando o CLE

EM – Equipa Multidisciplinar

FAMT – L-3-[18F]-fluoro-a-metil-tirosina

FDG – 18-fluorodeoxyglucose

FDG-PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons 18-fluorodeoxyglucose

FDG-PET/CT – FDG-PET combinado com a Tomografia Computadorizada

FLT – (18F)-fluorotimidina

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humano

HPV – Papilomavírus Humano

IMRT – Radioterapia de Intensidade Modulada

IPO – Instituto Português de Oncologia

MD – Médico Dentista

OMS/WHO – Organização Mundial da Saúde / World Health Organization

OPG – Ortopantomografia

ORN – Osteorradição necrose

PEG - Gastrostomia Endoscópica Percutânea

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons

PET-CT - Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons

Qt- Quimioterapia

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

Rt – Radioterapia

TAC – Tomografia Axial Computadorizada

TC – Tomografia Computadorizada

TNM – Classificação de Tumores Malignos

UICC – União internacional do Controlo do Cancro

VADS- Vias áerodigestivas Superiores

VEGF – Crescimento Vascular Endotelial

INTRODUÇÃO

A maioria dos casos de cancro da cabeça e do pescoço diagnosticados encontram-se localizados nas vias aéreas digestivas superiores, sendo o mais comum, com uma taxa de 95% dos casos, o carcinoma pavimento celular da cavidade oral (CPCCO) (Rivera, & Venegas, 2014).

Esta neoplasia epitelial maligna, encontra-se em sexto lugar a nível da prevalência geral de tumores malignos, tendo vindo a sua ocorrência a aumentar na última década (Ali Syed et al., 2015).

O CPCCO tem origem ao nível das células escamosas do epitélio da mucosa que reveste a cavidade oral e as vias aéreas superiores. A sua génese está ligada a mutações do ADN dos queratinócitos, células escamosas do epitélio, que ocorrem de uma forma frequentemente espontânea, podendo no entanto serem potenciadas por factores de origem química, física ou microbiológica (Scully & Bagan 2009).

É uma neoplasia maligna, maioritariamente encontrada no sexo masculino, e maioritariamente em populações de faixa etária superior a 40 anos. No entanto, nas últimas décadas o padrão de incidência tem vindo a mudar de características devido ao aumento do consumo de tabaco por parte da população feminina e por um aumento na infecção pelo vírus HPV nas populações mais jovens, sendo estes factores de risco para este tipo de cancro (The Oral Cancer Foundation, 2016).

Baixas taxas de sobrevivência, 50% após 5anos, estão associadas a um diagnóstico precoce defectivo, que ocorre com frequência. O diagnóstico tardio tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente devido à agressividade das múltiplas intervenções, maioritariamente cirúrgicas, que se tornam então necessárias (American Cancer Society, 2016).

As terapêuticas implementadas neste tipo de carcinomas nem sempre são monoterapias, e vão depender do estágio em que o CPCCO for diagnosticado assim como da postura do paciente face ao tratamento proposto. As possibilidades de terapias oncológicas disponíveis são a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia e mais recentemente, a

imunoterapia, usando técnicas de terapia localizada vai actuar nos factores de crescimento das neoplasias. A Qt e Rt podem funcionar como um complemento à cirurgia ou em certos casos podem ser aplicadas isoladamente. Apesar destas técnicas terem vindo a evoluir positivamente ao longo do tempo, a radioterapia não deixa de ser um procedimento que provoca sequelas importantes nos pacientes que requerem controle e acompanhamento (Thomas, Moore, Olsen, & Kasperbauer, 2012; Foulkes, 2013; Carrington, 2015)

Abordagens pluridisciplinares de acompanhamento e monitorização aumentarão as hipóteses de sucesso do tratamento. Tanto o cancro como o tratamento do mesmo pode afectar funções vitais e estruturas anatómicas levando muitas vezes a um comprometimento do bem-estar físico e psicológico do paciente, potencialmente afectando fortemente a qualidade de vida do mesmo. Torna-se fulcral enquadrar o paciente nas fases de prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e reintegração social de forma a facilitar esta etapa mais difícil da sua vida (Jamal, & Mushtaq, 2015).

A presente tese foca-se nas complicações precoces e tardias provenientes da radioterapia, abordando igualmente a importância da intervenção pluridisciplinar como elemento chave no acompanhamento e no sucesso na recuperação do paciente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica sobre os efeitos secundários da terapia oncológica com radioterapia em pacientes com carcinoma pavimento celular da cavidade oral.

Trate-se de um trabalho de pesquisa, de síntese e criação de algumas perspectivas gerais reagrupando informações de fontes variadas sobre o tema seleccionado, proporcionando um guia para os diversos profissionais de saúde que lidam directamente com os pacientes oncológicos e sendo de carácter informativo para os pacientes em questão e seus familiares.

Para tal, recorreu-se a bases de dados como a PubMed, a B-on, MEDLINE, Google Scholar e UpToDate. As palavras chave utilizadas foram as seguintes: “*Oral Cancer*”, “*Oral Squamous cell carcinoma*”, “*Secondary effects of oral cancer therapy*”, “*Oral cancer therapy*”, “*multidisciplinary approach in oral cancer*”, “*rehabilitation post oral cancer treatment*”, “*carcinogenesis in oral squamous cell carcinoma*”, “*Risk Factors*”, “*Early Diagnosis*”.

A pesquisa dos artigos nas bases de dados foi efectuada entre Outubro de 2015 e Agosto de 2016.

Os filtros seleccionados para os artigos foram os “clinical trials”, “review”, “overview”, com a disponibilidade de texto “Full text available” e “Free full text available”. Também se recorreu a livros descritivos da neoplasia maligna, website com estatística relevante e os protocolos do Instituto Oncológico Português.

Foi dada especial preferência aos artigos mais recentes, referentes ao período compreendido entre 2010-2016. Excepcionalmente, para certos artigos mais relevantes, optou-se por alargar a margem proposta até ao ano 2000, e foi usado um artigos de referência para a ORN de 1983 (Marx).

No total foram seleccionadas 97 obras bibliográficas que estavam conforme os critérios de inclusão referidos posteriormente.

DESENVOLVIMENTO

I- Carcinoma pavimento celular da cavidade oral

a) Carcinogénese

A fisiopatologia geral que descreve o desenvolvimento do processo celular canceroso tem como início um desregulamento genético podendo ser hereditário ou *de novo* que provoca o crescimento anormal e descoordenado de um clone celular. O elemento essencial sendo que este clone persiste mesmo após a cessão do estímulo inicial perdendo assim o controlo da proliferação e gerando células como que imortais, pois não respondem adequadamente ao mecanismo da apoptose. (Regezi, Sciubba & Jordan, 2012).

O processo da carcinogénese resume-se a nível celular por seis características principais ilustradas pelo seguinte esquema:

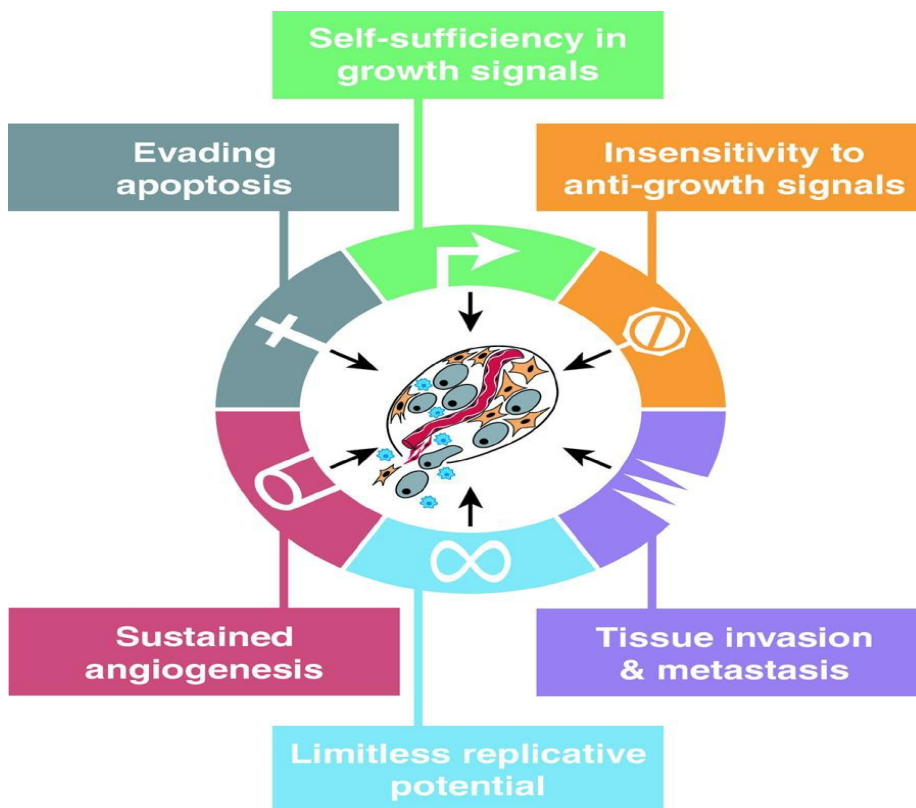


Figura 1- Propriedades adquiridas no desenvolvimento do cancro

(Adaptado de Hanahan & Weinberg, 2000)

A nossa atenção focar-se-á no carcinoma pavimento celular da cavidade oral.

A cavidade oral é revestida por um tecido epitelial pavimentoso estratificado que tem como variáveis a sua espessura e queratinização (Junqueira & Carneiro, 2013).

O processo carcinogénico no seio deste epitélio é multifactorial e surge após a acumulação de mutações genéticas, podendo surgir de forma espontânea ou acopladas a factores de risco ambientais. As células responsáveis pela formação do CPCCO são os queratinócitos orais presentes no epitélio da mucosa. Quando esta sofre uma alteração, como referido previamente, o queratinócito ganha uma habilidade proliferativa neoplásica perdendo os seus mecanismos de auto-regulação. Estas células provenientes da desregulação mitótica ganham um potencial maligno e ficam mais susceptíveis de evoluir numa lesão que invade os tecidos adjacentes, sendo já nesta fase considerada uma lesão cancerosa. A nível histológico, o cancro oral manifesta-se sob forma de uma lesão pré-cancerosa potencialmente maligna apresentando uma proliferação de células escamosas atingidas pela displasia no seio do epitélio superficial podendo evoluir para uma lesão maligna com invasão da membrana basal e possível disseminação à distância por metástases. Ao nível dos gânglios linfáticos, ossos, cérebro, ect. (Scully & Bagan, 2009; Fuentes et al., 2012).

Após os 40 anos de idade, maioritariamente no sexo masculino, vemos um aumento da frequência de diagnóstico deste tipo de neoplasias. No entanto, hoje em dia, assistimos a um aumento da incidência do CPCCO em populações mais jovens, estando este associado a um aumento da incidência do HPV neste mesmo grupo (De Martel et al., 2012).

Esta neoplasia maligna pode ser encontrada em diversos locais anatómicos da cavidade oral, sendo os mais recorrentes os lábios, as bordas laterais da língua e o pavimento da cavidade oral (Rivera & Venegas, 2014).

O CPCCO desenvolve-se a partir de uma superfície displásica epitelial, histologicamente observamos ilhas e cordões de células malignas proliferativas que invadem os tecidos adjacentes. Muitas vezes podem estar acompanhadas de uma

reação estromal, sendo que outros sinais de malignidade serão a invasão angio-linfática e perineural.

Estas células malignas podem apresentar as seguintes características :

- Um citoplasma fortemente eosinófilo,
- Um núcleo hipercromático,
- Uma proporção aumentada do núcleo/citoplasma,
- Focos circulares de células queratinizadas formando as pérolas de queratina,
- Pontes intercelulares,

Relativamente à classificação deste tipo de neoplasia, referenciamos que o grau de queratinização e a presença de figuras mitóticas, permitem a distinção entre células CPCCO bem, moderadamente ou mal diferenciadas.

Unicamente num âmbito de citação, existem 8 variantes do CPCCO, duas das quais associadas ao vírus HPV e uma variante rara mas agressiva, o carcinoma adenoescamoso (Jamal & Mushtaq, 2015).

b) Epidemiologia

Estatisticamente, o cancro oral, situam-se na 15^a posição da escala dos cancros mais comuns na Europa, com cerca de 61400 novos casos diagnosticados em 2012, o que representou cerca de 2% do número total de cancros recenseados nesse mesmo ano.

A nível Europeu, ainda no mesmo ano, existem disparidades entre as incidências desta neoplasia, sendo que a prevalência mais elevada para ambos os sexos é na Hungria, na Grécia afeta mais a população feminina e em Chipre afeta mais a população masculina (Ferlay et al., 2013).

De uma forma geral assiste-se a um aumento das taxas de incidência destas neoplasias nos países desenvolvidos, sendo ela mais comum no sexo masculino. No entanto, devemos ter em conta os factores étnicos, sociais e culturais, sendo que os hábitos vão influenciar as estatísticas. Verificamos, por exemplo, que na Índia as taxas mais

elevadas de CPCCO estão presente no sexo feminino que tem por hábito de mascar tabaco. Um dos factores de risco mais relevantes sendo este último, a Índia que tem uma grande produção de tabaco para mascar com noz de areca ou folhas de betel, tem por consequente uma incidência alta de cancro oral com a particularidade de riscos de CPCCO e de lesões da cavidade oral (Johnson, 2001; Slootweg, 2005).

Assim sendo vemos um aumento deste tipo de cancro na população com mais de 40 anos assim como nos jovens que têm como factores cumulativos para o aumento desta incidência, além do consumo de tabaco e álcool, a incidência do vírus HPV (Monsjou, Wreesmann, Brekel & Balm, 2013).

A nível nacional, o recenseamento mais recente foi executado na região Norte do país entre 2000 e 2006, onde foram diagnosticados 580 casos de cancro da cavidade oral. A sobrevivência por sexo avaliada a 5 anos tem um prognóstico mais favorável no sexo feminino e numa faixa etária mais nova, entre 15-44 anos, e piora para uma faixa etária mais idosa, superior a 75 anos (Figura 2 e 3) (RORENO, 2011).

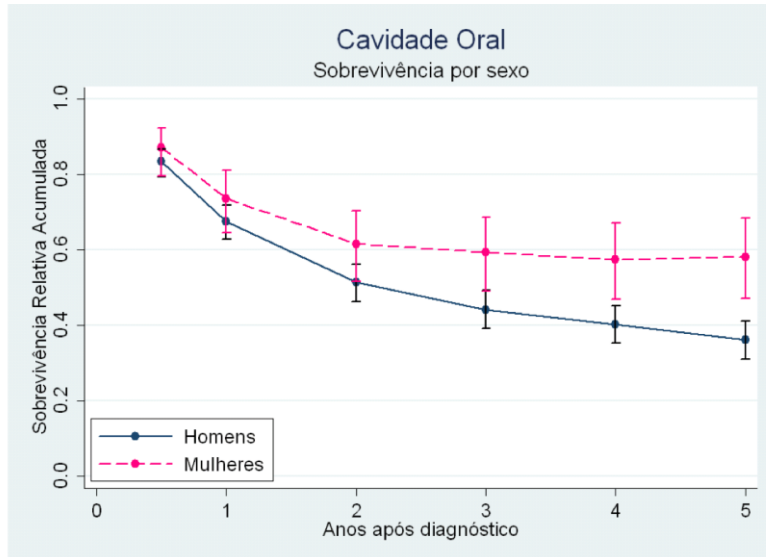


Figura 2- Sobrevivência do cancro oral dividida por sexo

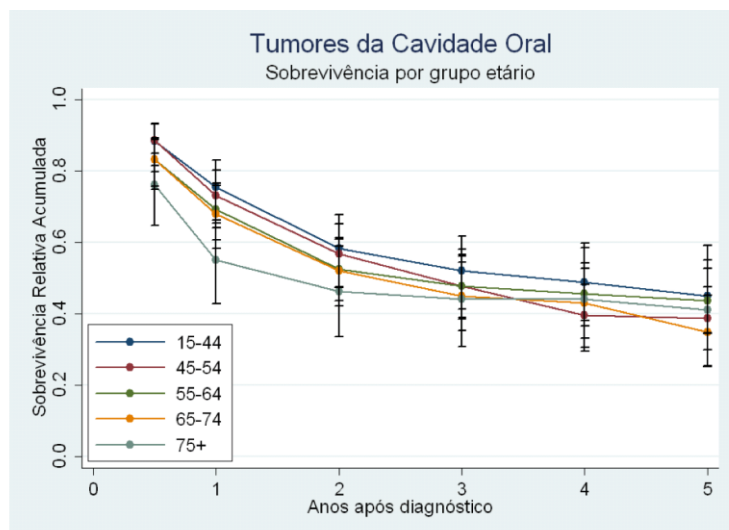


Figura 3- Sobrevivência do cancro oral dividida por grupo etário

(Adaptado de ROREN 2011)

c) Factores de risco

Os principais factores de risco que dão origem ao cancro oral são o tabaco, o consumo de álcool e traumatismos crónicos na mucosa oral, sendo associados a mais de 70% dos casos de cancro da cavidade oral. A percentagem restante divide-se entre factores genéticos, imunitários, HPV, dietéticos e uma percentagem de etiologia indeterminada (Collins, 2010; Foulkes, 2013).

Tabaco

Como referido na parte da epidemiologia, foi demonstrada a associação entre o cancro oral e o tabaco mascado com betel na Índia assim como em outros países da Ásia. Pensa-se que na Europa, o consumo de tabaco é mais comum sob a forma de aspiração de fumo. As substâncias carcinogénicas (nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos) libertadas durante a combustão a temperaturas elevadas irão causar danos às zonas expostas da mucosa da cavidade oral. Notamos igualmente o uso de tabaco em pó nos Estados Unidos e na Escandinávia (Foulkes, 2013).

Tomando em conta as diversas formas de consumo do tabaco, o estudo de Lin et al. de 2011 aponta para uma ligação entre um aumento do risco de cancro oral e o consumo de todas estas formas diferentes de ingerir ou inalar tabaco.

Assim sendo, quer seja tabaco fumado ou não, este contém várias substâncias carcinogénicas que se acumulam na saliva que será absorvida pelas células da mucosa da cavidade oral onde essas substâncias provocariam erros na replicação de ADN originando o processo tumoral (IARC, 2007).

Notamos que os factores importantes na etiologia das neoplasias da cavidade oral são a intensidade e a duração do consumo que são proporcionais ao aumento do risco de desenvolver este tipo de cancro, como foi demonstrado através de vários estudos sobre risco relativo a fumadores em comparação com os não fumadores (Neville, Damm, Allen & Chi, 2016).

Álcool

Segundo diversos estudos, não se conclui com certeza que o álcool consumido por si só seja carcinogénico. No entanto, quando este é combinado com o tabaco representa um factor de risco mais marcante no desenvolvimento do cancro oral. O efeito cumulativo destas substâncias leva a um risco acrescido (x15) de desenvolver neoplasias na cavidade oral. A nível molecular certos estudos indicam que o acetaldeído (metabólito do álcool conhecido por ser carcinogénico) teria um papel na alteração da expressão genética relativa as células queratinócitas (Jamal & Mushtaq, 2015).

As bebidas alcoólicas fazem parte dos agentes carcinogénicos devido a acção do álcool nas mucosas, no entanto, não existem provas que alguma bebida em particular se encontre associada a uma maior propensão para desenvolver cancros.

Da mesma forma que para o consumo de tabaco, o consumo de álcool e o risco a ele associado vai depender da quantidade e da duração do seu consumo (Neville et al., 2016).

Vírus oncogénicos

O único vírus que foi comprovado por ser responsável etiologicamente pelo cancro oral é o vírus do HPV. Este é igualmente encontrado em outros cancros tais como o carcinoma da faringe, laringe, esófago, colo do útero e úvula (Chai, Lambie, Verma & Punyadeera, 2015).

Pertencendo à família dos papovavirus, este apresenta-se sobre uma forma circular de ADN viral. Tem vários subtipos descritos na literatura que estão divididos em duas classes, os de alto e baixo risco. Um factor de risco associado à carcinogénese do CPCCO é a infecção pelo HPV com um subtipo de alto risco. Os subtipos 16 e 18 vão ser os mais correlacionados a esta neoplasia maligna (Lui, Gao, Liang & Fang, 2016).

O processo de carcinogénese tem como ponto de partida dois genes virais, o E6 e o E7, respectivamente responsáveis pela interacção como pela degradação do gene supressor de tumor (p53) e a proteína de Retinoblastoma produzida por um gene supressor de tumor (Chai et al., 2015).

Um paciente HPV positivo não vai obrigatoriamente desenvolver um carcinoma nas VADS, no entanto, a degeneração maligna é lentamente evolutiva como conclui o estudo de Kreimer et al. em 2013. Foi demonstrada a presença de seropositividade (HPV-16 E6) nos pacientes em que apenas 10 anos depois foi realizado o diagnóstico definitivo de cancros da orofaringe.

Os factores de risco associados a este subgrupo de CPCCO HPV-positivos não vão ser iguais aos restantes que estão normalmente associados ao CPCCO.

Nas últimas décadas tem se assistido a um aumento do CPCCO associado ao HPV, sobretudo em populações mais jovens não fumadoras, principalmente causado por alterações no comportamento sexual desta faixa etária. As taxas têm a vindo aumentar, a nível mundial, sendo que em 2008, em 85 000 casos diagnosticados de CPCCO, 22 000 estavam associados ao HPV-positivo (De Martel et al., 2012). No entanto esta estatística mundial não representa uma distribuição equivalente por todos os continentes, por exemplo, a prevalência do HPV é mais elevada nos Estados Unidos da América (41,1-50%) do que na Europa (24,4-32,2%) (Mehanna et al., 2012).

Pacientes cujo diagnóstico de CPCCO sendo HPV- positivos apresentam um melhor prognóstico e controlo loco-regional que os pacientes HPV-negativos. As terapêuticas oncológicas vão ter mais sensibilidade ao vírus HPV tornando o tratamento mais focalizado e eficaz para este subtipo de neoplasias malignas (Chai et al., 2015).

Vemos por este meio a importância do HPV como factor de risco no desenvolvimento do CPCCO mas também na melhora do prognóstico do tratamento do mesmo. Consequentemente, é posto em relevância a importância de fazer um despiste e um

seguimento adequado destas neoplasias seropositivas, assim como campanhas de sensibilização e prevenção contra o HPV, em particular nas populações jovens que são classificadas como a faixa etária de risco.

Radioterapia e raios ultravioletas

A radioterapia, quer seja a alta ou baixa dose, a nível da cabeça e pescoço, sendo estas áreas de risco, provoca um aumento da probabilidade de desenvolver neoplasias orais.

Foi comprovado cientificamente que os raios ultravioletas provocavam um aumento do risco de CPC a nível dos lábios e da pele devido a sua acção carcinogénica (Jamal & Mushtaq, 2015).

Alimentação e Imunidade

Uma alimentação desequilibrada tem o seu papel no desenvolvimento do cancro oral. No entanto, só foi comprovada cientificamente esta ligação nos pacientes com o síndrome de Plummer-Vinson, onde foi evidenciada uma deficiência em ferro. Esta carência é igualmente factor de risco elevado da ocorrência do carcinoma espinocelular do esófago, orofaringe e da parte posterior da cavidade oral (Regezi, Sciubba & Jordan, 2012).

A imunidade tem igualmente o seu papel no desenvolvimento do cancro oral. Efectivamente, quando um paciente se encontra imunologicamente comprometido, com uma higiene e hábitos de vida mais precários tais como o consumo abusivo de álcool e tabaco, este encontra-se mais susceptível à formação do cancro (Dubrow, Silverberg, Park, Crothers & Justice, 2012).

Segundo os estudos efectuados numa população de pacientes HIV-positivos, conclui-se que a probabilidade de estes desenvolverem CPCCP é superior à da restante população, (Beachler & D'Souza, 2013) e que a incidência de pacientes HIV e HPV positivos com CPCCP, está presente numa faixa etária mais jovem (Lui et al.,2016).

Os pacientes transplantados submetidos à terapia imunossupressora encontram-se mais facilmente expostos ao desenvolvimento de neoplasias, devido a um sistema imunitário reduzido e uma propensão aumentada às infecções. Os tumores malignos diagnosticados nestes pacientes são, em 4-15%, CPCCP. O risco de desenvolvimento do cancro oral é 6

vezes mais elevado nestes pacientes e 44 vezes mais elevado para o cancro do lábio (Rabinovics et al.,2014; Öhman et al., 2015).

Os pacientes imunocomprometidos deverão ser o alvo de um seguimento particularmente assíduo sendo que têm um risco aumentado de desenvolver patologias malignas assim como outras complicações do foro físico e psicológico, sem esquecer o estigma ligado ao HIV que continua sempre presente (Bachman, Abel & Reznik, 2012).

d) Sinais e sintomas

No início do desenvolvimento destes carcinomas a sintomatologia é muito escassa e chega-se a falar de clínica assintomática.

No entanto, quando estas lesões atingem um tamanho significativo, a dor torna-se o sintoma principal, presente em 30 a 40% dos pacientes. Este sintoma pode variar desde o simples desconforto, manifestando-se de forma precoce a nível da língua (devido ao seu movimento ao encontro dos dentes) e do pavimento da boca. Em função do tamanho da lesão, este sintoma pode atingir grandes proporções, causando dores agudas em particular na zona lingual, a nível do lábio e na mucosa da cavidade oral, nos estadios mais avançados (Bagan, Sarrion & Jimenez, 2010).

Poderão ser observados uma variedade de outros sintomas tais como: mobilidade dentária, sangramento, algia auricular, dispneia, distúrbios da fala, disfagia e dificuldades de porte de prótese, trismos e parestesia.

Será possível igualmente encontrar certos pacientes que tenham por único sintoma uma linfadenopatia cervical e, por fim, nos casos terminais os pacientes poderão apresentar-se com fístulas a nível da pele, anemia severa, sangramento e caquexia (Regezi, Sciubba & Jordan, 2012).

Para falar da apresentação clínica convém desde já especificar a localização do CPCCO que ajudará na compreensão do relato clínico. Começando pelas suas localizações mais comuns nos países Ocidentais, representando 50% dos casos, estas são a zona lingual assim como o pavimento da cavidade oral. As outras zonas alvo possíveis sendo a mucosa da cavidade oral, a área retro molar e gengival, a zona mole do palato e o lábio.

Por fim, as menos frequentes sendo a parte posterior da língua e a zona dura do palato (Bagan, Sarrion & Jimenez, 2010).

Clínica

Os sinais clínicos e a sintomatologia nos estadios precoces são muitas vezes escassas, sendo que as características clínicas se tornam insuficientes para estabelecer um diagnóstico correto, é necessário realizar uma biópsia assim como um exame de histopatologia para confirmar o diagnóstico.

Compreende-se então a importância de uma examinação pormenorizada das localizações de risco, previamente mencionadas, a nível da cavidade oral. As bordas laterais da língua assim como o pavimento da cavidade oral representando as zonas de maior risco. A palpação dos nódulos linfáticos cervicais com o âmbito de detecção possível de massas referentes a metástases é igualmente de extrema importância (Bagan, Sarrion & Jimenez, 2010).



Figura 4 – Forma precoce do CPCCO no pavimento da cavidade oral



Figura 5 – CPCCO no bordo lateral da língua

(Adaptado de Bagan, Sarrion & Jimenez em 2010)

Todas as lesões isoladas que persistem por mais de três semanas, nas zonas de risco mencionadas anteriormente, devem ser alvo de despiste para efectuar o potencial diagnóstico de um CPCCO num estadio precoce. Clinicamente esta neoplasia maligna será objectivada sobre a forma de zonas de coloração vermelhas ou vermelhas e brancas bem demarcadas e ligeiramente endurecidas à palpação que poderão ser causas de desconforto (Regezi, Sciubba & Jordan, 2012).

Os sinais clínicos referidos, representam uma lesão de eritroplasia ilustrada na seguinte imagem.

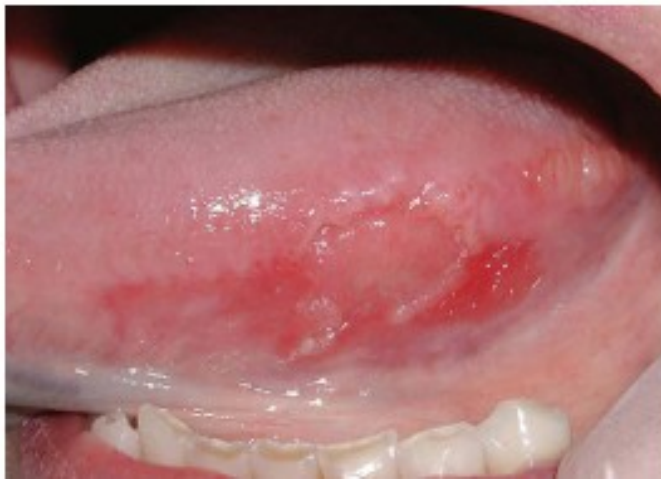


Figura 6- Lesão eritroplásica com carcinoma na porção lateral da língua

(Adaptado de Bagan, Sarrion & Jimenez em 2010)

Nos estadios mais avançados encontraremos os sinais clínicos comuns das neoplasias malignas da cavidade oral, sendo estes os seguintes: fixação aos tecidos subjacentes, ulceração e nodosidades (Bagan, Sarrion & Jimenez, 2010).

Esta lesão de ulceração representada na figura 7, é um dos tipos mais frequentemente encontrados a nível clínico. Podemos observar nesta imagem uma ulceração na porção lateral da língua com margens irregulares.



Figura 7- Tumor úlceroativo na porção lateral da língua

(Adaptado de Bagan, Sarrion & Jimenez em 2010)

Podemos observar um estadio avançado de CPCCO na figura 8, onde podemos observar um tumor exofítico com margens pouco definidas.



Figura 8- Tumor do pavimento da cavidade oral

(Adaptado de Bagan, Sarrion & Jimenez em 2010)

A nível clínico, poderá por fim haver certas manifestações menos específicas tais como paraestésias e disestesia na zona do mento, prolongação do recobro após extracção dentária, disfagia ou perda de peso.

Como referido anteriormente, nos casos mais avançados poderá existir uma adenopatia cervical indurada ou fixa que aponta para uma metástase a esse nível (Bagan, Sarrion, & Jimenez, 2010).

e) Diagnóstico e estadiamento

O gold standard para o diagnóstico do CPCCO consiste na realização de biópsia e exame de histopatologia. Estes exames são frequentemente efectuados em estados mais avançados dificultando o tratamento e o prognóstico o que introduz a importância do diagnóstico precoce e o papel central do médico dentista que serão abordados posteriormente. Existem no entanto outros métodos possíveis para evitar a detecção de uma lesão num estado já avançado utilizando técnicas de diagnóstico não invasivas.

Após a observação de lesões suspeitas, podendo ser acompanhadas de sinais clínicos mencionados anteriormente, será realizada uma biópsia seguida de um exame de histopatologia podendo ser acompanhados de uma punção com agulha fina e citologia no caso de ser objectivada uma adenopatia (Warszawik-Hendzel et al., 2015; Blatt, Ziebart, Krüger & Pabst, 2016).

Técnicas não invasivas

Iodeto de Lugol:

Foi efectuado um estudo em 2016 (Elimairi et al.) cujo o investigador principal era Omer Abdoum, onde foi demonstrada a utilidade da tintura de iodeto de lugol como um método simples e eficaz, permitindo evidenciar lesões epiteliais da cavidade oral assim como efectuar a distinção entre lesões benignas da mucosa e lesões malignas.

Este método será igualmente útil para a realização de biópsias e a delimitação de margens sãs durante a recessão cirúrgica de um tumor da cavidade oral (Kurita et al., 2012).

Esta técnica baseia-se na particularidade reactiva do iodeto com o glicogénio colorindo reversivelmente o citoplasma das células da cavidade oral de castanho. Consequentemente, zonas contendo pouco glicogénio não serão coloridas pelo iodeto de lugol, entre elas observamos zonas de: queratinização anormal, atrofia, displasia escamosa e carcinoma escamoso (Chaudhari, Hegde-Shetiya, Shirahatti & Agrawal, 2013).

Imagiologia:

Os exames complementares efectuados a seguir a uma suspeita clínica permitindo a orientação diagnóstica encontram-se divididos em medicina nuclear, técnicas de radiologia, ultra-sonografia e ressonância magnética.

Estes exames serão fundamentais para determinar a importância do tumor primário assim como a sua invasão à distância e permitem igualmente o seguimento da evolução da doença durante e após o tratamento.

As técnicas que constituem o gold standard em termos de extensão da invasão à distância do tumor primário são a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética nuclear (RMN). A imagem funcional, permite por sua vez a detecção de metástases à distância assim como a apreciação da resposta ao tratamento (Blatt et al., 2016).

Tendo em conta o factor importante que constitui a possibilidade de uma invasão óssea, vários estudos (Vidiri et al., 2010; El-Hafez et al., 2011; Park et al., 2011; Kim et al., 2013) concluem que o RMN e o TC têm a sua importância na constatação deste tipo de invasão mas que segundo o mesmo estudo de Abd El-Hafez et al de 2011, as técnicas acopladas de PET-CT ajudariam a complementar as do RMN e TC.

Citamos por fim que, recentemente, encontram-se técnicas inovadoras acoplando FDG-PET e RMN assim como os novos marcadores FAMT sendo exames complementares ao estadiamento do tumor primário e permitindo igualmente a objectivação da possível invasão óssea (Blatt et al., 2016).

A invasão linfática metastática a nível cervical é outro factor a ter em conta, visto que pode influenciar tanto o prognóstico como a decisão terapêutica (Pandeshwar et al., 2013). Serão portanto necessárias umas guidelines específicas para evitar os falsos negativos. Em estudos mais recentes de Roh et al. realizados em 2014, a forma mais sensível de diminuir os falsos negativos seria atingida graças a utilização da técnica de FDG-PET/CT para o estadiamento da invasão linfática a nível cervical. Citamos igualmente o estudo de Schaefferkoetter et al. de 2015 que evidenciou um novo marcador FLT podendo vir a substituir o FDG na técnica acoplada com o PET/CT sendo que este novo marcador apresenta benefícios na detecção de metástases linfáticas (adaptado por Blatt et al., 2016)

Técnicas gold standard

Biópsia:

Para determinar o carácter maligno de uma lesão epitelial e estabelecer um diagnóstico de certidão, a biópsia constitui o gold standard. Esta pode ser realizada de maneira incisional (BI) onde apenas uma parte da lesão será retirada, ou excisional (BE) onde a totalidade da lesão será retirada até à obtenção de margens sãs (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

A classificação das anomalias encontradas será de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) que categoriza as displasias epiteliais em ligeiras, moderadas ou severas (Slootweg & Everson, 2005).

Segundo o estudo de Goodson e Thomson (2011), conclui-se que a excisão completa da lesão ou EB, será o método mais apropriado em termos de obtenção de diagnóstico correto assim como a implementação de um tratamento eficaz num estado ainda inicial da neoplasia.

Citologia:

As técnicas de citologia são essencialmente divididas em duas categorias, as técnicas de citologia esfoliativa onde são estudadas as células provenientes da descamação do epitélio recobrimo a mucosa da cavidade oral; e as técnicas de citologia líquida onde existe uma fase intermediária de deposição das células estudadas, num líquido permitindo a sua conservação (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

A citologia pode ser feita à superfície das mucosas ou a um nível mais interno pelo intermediário da punção por agulha fina. Segundo o estudo efectuado por Delavarian et al. em 2010, conclui-se que a técnica de citologia líquida usando uma técnica especializada de escova oral (OralCDx Brush) tem uma melhor precisão de diagnóstico. Esta técnica vai usar uma escova especial que permite a recolha das células especificamente ligadas às lesões clinicamente dubitáveis. Após a recolha e fixação das células, a coloração aplicada vai permitir uma análise anatomopatológica assistida por um sistema computadorizado discriminando a origem das lesões (Rethman et al., 2012).

No âmbito de obter um diagnóstico de certidão é importante ter em conta os falsos negativos e repetir a biópsia caso esta seja numa primeira vez negativa (Sloan, 2011).

Estadiamento

O estadiamento clínico do cancro oral pré-tratamento, é feito em função da classificação TNM da UICC sendo esta a cTNM, depois de ser efectuada a cirurgia de ressecção e a análise histopatológica, a classificação é a pTNM que tem um valor prognóstico mais significativo que a cTNM.

-A classificação cTNM é derivada de uma análise clínica assim como por imagiologia mediando o TC e o RMN e permitindo a orientação do tratamento inicial.

-A classificação pTNM é obtida mediante a análise histológica do tumor após ressecção cirúrgica e permite a orientação do tratamento adjuvante com radioterapia ou radio e quimioterapia (Kreppel et al., 2016).

A classificação cTNM estando ilustrada na seguinte tabela:

BOX 2-16 TNM CLINICAL STAGING SYSTEM FOR ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA	
T—Tumor	
T1: tumor <2 cm	
T2: tumor 2-4 cm	
T3: tumor >4 cm	
T4: tumor invades deep subjacent structures	
N—Nodes	
N0: no palpable nodes	
N1: single ipsilateral node <3 cm	
N2A: single ipsilateral node 3-6 cm	
N2B: multiple ipsilateral nodes ≤6 cm	
N2C: contralateral or bilateral nodes ≤6 cm	
N3: node >6 cm	
M—Metastasis	
M0: no distant metastasis	
M1: distant metastasis	

Tabela 1- Estadiamento TNM do CPCCO

(Adaptado por Regezi, Sciubba & Jordan, 2012)

Para o estadiamento do cancro oral recorre-se as técnicas imagiológicas como o RMN e a TC da cabeça e pescoço. Estas permitem a visualização do tumor primário assim como de possíveis metástase a nível dos gânglio linfáticos cervicais. Para a estadição à distância das metástases, um TC do tórax será igualmente recomendado (Jerjes et al., 2010).

Citando o protocolo de diagnóstico e tratamento dos tumores da cabeça e pescoço do IPO de 2014, existe uma lista de exames que devem ser realizados imperativamente desde a primeira consulta:

- Biópsia e análise histológica da lesão
- Provas de laboratório de rotina
- Radiografia do tórax
- TAC oral e cervical
- Quando não são objectivadas adenopatias, efectuar uma ecografia de estadiamento cervical
- RMN se houver alguns elementos de risco suspeitados no exame clínico
- TAC torácica em todos os estadios T4N2c assim como nos N3 e se houver alguma suspeita no exame clínico
- Ortopantomografia digital (OPG) perante alguma lesão gengival e/ou alguma patologia mandíbula
- Gamagrafia no caso de alguma suspeita no exame clínico como dor óssea ou alguma anomalia nos exames biológicos tal como um aumento da fosfatase alcalina
- Ecografia hepática no caso de existir anomalias da função hepática objectivadas nos exames biológicos
- PET perante metástases a nível cervical de um tumor oculto

Alguns exames complementares deverão igualmente ser efectuados, tais como:

- Laringoscopia e rinoscopia posterior

- Broncofibroscopia com avaliação de função respiratória em certos casos
- Endoscopia alta a nível digestivo
- Orientação e avaliação do estado nutricional do doente

Para o estadiamento pós-cirúrgico, a classificação pTNM será obtida a partir dos resultados do exame anátomo-patológico das peças operatórias. A classificação seguirá o modelo implementado pela OMS descrito anteriormente assim como uma lista de parâmetros que deverão constar no relatório:

- A dimensão do tumor
- A que tipo histológico este pertence
- O seu grau de diferenciação
- A presença ou não de neuro invasão ou angio invasão
- A distância quantificada das margens cirúrgicas
- O número de gânglios linfáticos dissecados que deveram ser referenciados já no bloco operatório pelo próprio Cirurgião e postos em contentores separados
- A dimensão do gânglio linfático mais proeminente
- O número de metástases objectivadas
- A presença ou ausência de extensão extra nodal

(IPO, 2014).

Segundo o estudo de Matthias Kreppel et al. em 2016, é questionado o sistema de classificação TNM no cancro oral que, não tendo em conta as co-morbilidades específicas dos variados pacientes, os diferentes tipos de tumores nem as várias modalidades terapêuticas, vê a sua qualidade prognóstica duvidosa. Conclui-se neste estudo, especificamente no caso de pacientes com cancro oral num estadio mais avançado, que a correlação da classificação TNM com o valor prognóstico deve ser interpretada de forma mais crítica.

II- Decisão terapêutica: multidisciplinaridade e abordagens possíveis

a) Equipa oncológica

Os cancros que aparecem na região da cabeça e pescoço são mais susceptíveis de comprometer a estética dos pacientes assim como a sua qualidade de vida, pois encontram-se numa zona que pode afectar as funções vitais, como a respiração, mastigação, a fala, a deglutição, diminuindo a qualidade de vida. Desta forma, devido à complexidade da terapia multimodal mais adaptada a estes pacientes, foi introduzido o conceito de multidisciplinaridade no tratamento e seguimento de pacientes oncológicos (Licitra et al., 2016).

A equipa multidisciplinar é formada por um núcleo central de profissionais cujo o objectivo é escolher com conjunto terapêutico mais adequado a cada paciente, e sempre que necessário estender a equipa com os especialistas respectivos. Não esquecendo que funções fisiológicas podem vir a ser comprometidas, a equipa deve ter um coordenador principal, sendo este preferencialmente um Cirurgião especializado na área em questão.

Segundo o protocolo de diagnóstico e tratamento para cancros da cabeça e pescoço do IPO (2014), o núcleo fixo deve ser constituído por:

- Dois Cirurgiões,
- Dois médicos Oncologistas,
- Dois Radioncologistas,
- Um Anatomopatologista,
- Um Imagiologista.

Este núcleo fixo, de especialistas de patologia da cabeça e do pescoço, vai ser a equipa central que coordena o tratamento do paciente. Sempre que necessário, pode-se estender a equipa incluindo outros especialista consoante a necessidade. Idealmente, encontramos outro grupo de profissionais nas EM:

- Um Estomatologista,
- Um Nutricionista,
- Um Especialista em cuidados paliativos,
- Um Psiquiatra e um Psicólogo,
- Um Assistente Social.

(IPO, 2014).

Após o diagnóstico de uma patologia maligna na região da cabeça e pescoço, o caso deve ser transferido a EM para que esta possa iniciar o processo de otimização e individualização da terapêutica em função dos dados presentes (Licitra et al., 2016).

Guidelines aconselham que a EM tenham profissionais de diversas áreas de forma a terem os campos de actuação todos cobertos evitando complicações futuras, que se reúnem formalmente para cada caso, sendo de presença obrigatória para todos os membros da equipa e de carácter facultativo para o paciente se ele desejar participar. Caso contrário, após cada reunião deve haver comunicação por parte do médico de referência, das recomendações do tratamento que foram discutidas ao longo da reunião, de forma a implicar o paciente na terapêutica, transmitindo confiança ao mesmo evitando que se sinta isolado. Estas reuniões podem e por vezes, devem, incluir membros da família ou auxiliares do paciente de modo a estes poderem dar o apoio necessário e reduzir ansiedade existente. Desta forma, encontram-se a par dos objectivos que procuram ser alcançados com a implementação da terapia, os resultados esperados e os efeitos secundários que podem eventualmente advir da mesma (Licitra et al., 2016).

O plano elaborado pela EM vai determinar o diagnóstico definitivo assim como o início da terapia, vai personalizar esta última em função do paciente, tem como objectivo eliminar o cancro mas também administrar os cuidados de suporte necessários para aliviar os efeitos tóxicos provenientes do tratamento (Licitra et al., 2016).

Pode haver discordâncias no seio da EM em relação à escolha da melhor abordagem para cada paciente, pois cada especialista tem a sua opinião fundada não só na sua experiência clínica mas também nos estudos que realizou. Não esquecendo que o

objectivo das reuniões é de discutir a proposta que é mais vantajosa para o paciente, a equipa deve então chegar a um consenso e apresentar uma ou mais hipóteses de tratamento. Estas últimas podem ser discutidas com o paciente de forma a este ser incluído no planeamento da terapêutica, proporcionando desta forma uma sensação de responsabilidade e motivação por parte do paciente (Hamilton, Heaven, Thomson, Wilson & Exley, 2016).

Uma das vantagens da EM é que o processo acaba por ser mais rápido no sentido que não tem que haver correspondência entre médicos, anatomopatologistas e imagiologistas que não trabalham em conjunto. A partir do momento em que o diagnóstico é feito, a EM reúne-se para avaliar o caso e decidir qual a melhor abordagem, tendo em conta o prognóstico apresentado.

Desta forma, as EM têm vindo a fazer parte dos guidelines em vários países para pacientes com cancro da cabeça e do pescoço, especialmente quando se trata de um cancro num estágio avançado ou de uma complexidade acrescida (Licitra et al., 2016).

b) Terapêutica implementada

A cavidade oral representa uma das partes mais fundamentais do ser humano visto possibilitar a mastigação, deglutição e articulação da fala. Consequentemente, após o diagnóstico de um cancro nesta região, o tratamento escolhido deverá ser personalizado para cada paciente em função das suas necessidades, proporcionando a melhor qualidade de vida possível, diminuindo a morbilidade e aumentando a sobrevivência (Omura, 2014).

Existem três modalidades de base no tratamento do CPCCO que são: a cirurgia, a radioterapia (Rt) e a quimioterapia (Qt), podendo ser usadas em paralelo ou isoladas. A escolha apropriada da terapia vai depender da história clínica do paciente, da sua capacidade e vontade de adesão à terapia. No entanto, um factor primordial nessa escolha vai depender do estadio em que a neoplasia maligna se encontra e se é uma recorrência. Desta forma, por examinação do paciente, avaliação anatomopatológica e utilizando meios complementares de diagnósticos referidos previamente, é fundamental

estabelecer um diagnóstico definitivo com o devido estadiamento do carcinoma para ser selecionada a terapêutica mais ajustada (Siegel et al., 2012).

A decisão multidisciplinar pode ter uma abordagem isolada ou complementada que vai repousar sobre o controle da patologia. Os resultados previsíveis da terapêutica, tanto a nível estético mas sobre tudo a nível funcional; a possibilidade de ressecção do tumor; da história clínica do paciente mas também pela disponibilidade dos meios e conhecimentos dos mesmos.

A cirurgia mantém-se a terapia de eleição na maioria das ocorrências de CPCCO, no entanto, em função da diferenciação e crescimento do carcinoma, pode ser acoplada outra modalidade de tratamento, tornando a terapêutica mais eficaz para estadiamentos mais avançados. Um melhor controlo loco-regional do tumor é efectuado e aumenta-se por sua vez as hipóteses de sobrevivência do paciente (De Felice et al., 2014).

O objectivo primordial da ressecção cirúrgica vai ser a remoção do tecido tumoral. Se esta última não for feita por completo e ainda existirem células tumorais o risco de ocorrer uma recorrência do carcinoma, localmente e regionalmente encontra-se acrescido. Contudo, a sobre extensão das margens cirúrgicas podem levar a morbilidade a nível da estética mas principalmente a nível funcional. Nesta região a recessão não deverá passar os 1cm em 3D e pode se recorrer ao uso de uma solução de iodina para a identificação do epitélio displásico que acompanha o carcinoma (Omura, 2014). Um procedimento alternativo será realizar um exame anatomopatológico em paralelo com a cirurgia de forma a verificar que as margens de ressecção cirúrgica estão livres de neoplasias (Santos & Teixeira, 2011).

No entanto, quando existem massas tumorais de um tamanho significativo com um acesso cirúrgico dificultado, pode ser necessário uma intervenção pelo exterior da cavidade oral que se torna mais invasiva. Em algumas situações extremas deveremos recorrer a mandibulectomia ou maxilectomia.

Nos estadiamentos mais avançados poderá ser necessário um esvaziamento ganglionar em função do número e localização dos gânglios invadidos. A terapêutica selecionada em função dos diferentes estadiamentos encontra-se resumida na seguinte tabela (tabela 2). (Prelec & Laronde, 2014).

Stages of cancer	Type of treatment	Intent/method of action
Early stage	Surgery and/or neck dissection	Remove cancerous tissue (leaving histologically normal tumour margins) while preserving normal tissue and function.
	OR Radiation	Destroy DNA in dividing cancer cells in a localized region, leaving the target and adjacent tissue intact and preserving a higher degree of function.
Late stage	Surgery and neck dissection and/or radiation	Both remove and destroy cancerous tissue DNA, optimizing the therapeutic effects.
	OR Surgery and neck dissection, radiation and/or chemotherapy	Excise and rapidly inhibit dividing abnormal cancerous cells in order to manage spread and metastasis.
	OR Surgery and neck dissection, radiation and/or targeted therapy	Excise and increase the cytotoxic effect that leads to tumour destruction by blocking EGFR and specific enzymes, altering protein function, increasing apoptosis, and preventing angiogenesis.

Tabela 2- Terapia selecionada e métodos de actuação nos diferentes estadios.

(Adaptado de Prelec & Laronde, 2014)

Com a evolução das novas tecnologias, a Rt tornou-se um método menos invasivo com a introdução do IMRT e da braquiterapia. Esta última, é uma técnica envolvendo um procedimento cirúrgico colocando directamente dentro do tumor uma fonte de radioactividade destruindo directamente e exclusivamente o ADN das células tumorais. (Prelec & Laronde, 2014).

A Rt pode ser usada como abordagem primária para o CPCCO quando: existe contra-indicação relativa para realizar a cirurgia; o paciente encontra-se num estadio precoce; existe um risco elevado de perda significativa de estruturas vitais; evitar um compromisso da estética extensiva (Ex: cancro do lábio que envolva a comissura); quando o tumor não é ressecável pois se encontra num estadio demasiado avançado, nestes casos é utilizada a quimioterapia como complemento ao tratamento.

Também se pode optar pela radioterapia em casos de recorrência, e em que a técnica cirúrgica já foi realizada (De Felice et al., 2014).

Quando usada como tratamento complementar, recorre-se a Rt numa fase pós-operatória, 6 semanas após a ressecção do tumor. Esta abordagem conjunta apresenta resultados beneficiários no controlo da doença loco-regionalmente e apresenta um prognóstico mais favorável em alguns casos clínicos. Usualmente, recorre-se a esta combinação terapêutica nos casos em que o tumor se encontra no estágio T3 ou T4, quando verificamos que o tumor se encontra perto das margens de excisão ou que estas

sejam positivas; quando temos invasão linfo-vascular e/ou invasão perineural ou então quando existem nódulos linfáticos afectados com ou sem invasão extracapsular (Huang, & O'Sullivan, 2013).

Como descrito nos protocolos de diagnóstico e tratamentos dos tumores da cabeça e pescoço do IPO (2014), a Rt pode ser administrada sob a forma 3D, 4D com ou sem modulação da intensidade do feixe (IMRT). Para qualquer uma destas modalidades, o fraccionamento da terapêutica vai ser recomendado, sendo que pelo menos deve administrar uma dose diária de 2 Gy, especialmente quando se tratam de tumores da cavidade oral. Quando se trata de um tumor com expressão macroscópica (sendo primário ou adenopático) a dose biológica deveria ser 70 Gy fraccionados 35 vezes; quando estamos face a um caso com margens microscopicamente envolvidas usa-se 60 Gy fraccionado 33 vezes; em áreas pós-operatórias primárias e ganglionares temos uma dose de 60 Gy; e finalmente, em áreas ganglionares em risco mas sem carcinoma presente requerem uma dose mais baixa, de 50 Gy, fraccionado em 25 vezes (Moura, 2014).

A Qt pode ser utilizada como tratamento primário quando o tumor se encontra num estágio demasiado avançado ou quando estamos face a uma metástase. Apesar de não ser considerado por si só um método curativo do cancro oral, pode ser utilizada numa fase pré-cirúrgica ou simultaneamente com a Rt (Omura, 2014).

A Qt é composta a base de sais de platina (cisplatina e carboplatina). Durante os tratamentos, os seus componentes podem estar em associação ou de forma isolada, a escolha de integração de vai depender o tipo de cancro contra o qual a Qt vai actuar. Os seus principais constituintes são: 5-fluoruracilo, taxanos, vinorelbina, bleomicina e o metrotexato. A escolha do(s) fármaco(s) a serem usados vai depender do estágio em que se encontra o tumor, o estado geral do paciente e das suas co morbilidades. Apesar de ser usada como terapêutica, a Qt pode ter efeitos tóxicos no organismo, desta forma, deve haver um controlo rigoroso destes pacientes de forma a se poder prestar auxílio atempado, evitando efeitos secundários muito debilitantes. Recorre-se a exames clínicos e laboratoriais antes de cada ciclo de tratamento ou quando necessário para se fazer um despiste das possíveis complicações que podem estar por se instalar (Protocolos do IPO, 2014).

A Qt como terapia coadjuvante é usada em pacientes de alto risco com extensão extracapsular e/ou sendo as margens cirúrgicas positivas (De Felice et al., 2014). A toxicidade proveniente da cisplatina é um dos factores pelo o qual a Qt como complemento deve ser apenas usada em pacientes de alto risco (Gyawali, Shimokata, Honda & Ando, 2016).

Foi introduzido o cetuximab como anticorpo, que bloqueia os factores de crescimento impedindo desta forma o desenvolvimento da camada epitelial infectada. Associação deste componente com a Rt no tratamento de tumores num estágio mais avançado, apresentou resultados mais favoráveis na manutenção da qualidade de vida dos pacientes a longo prazo quando comparado com o uso da Qt de forma isolada (Foulkes, 2013).

A terapêutica escolhida pela a EM será discutida e planeada com o paciente, o tratamento só terá início após o paciente concordar com abordagem e não existirem nenhuma dúvida face ao tratamento (Foulkes, 2013).

III- Efeitos secundários da Rt

O CPCCO está localizado numa área perto de inúmeras estruturas anatómicas que podem vir a ser comprometidas durante o tratamento do mesmo. Este último tem como objectivo eliminar as células tumorais, no entanto, o tecido não afectado que se encontra no campo de tratamento pode vir a ser comprometido. Um dos objectivos primordiais durante a terapia vai ser proporcionar o melhor resultado funcional existente, diminuindo ao máximo as possíveis sequelas, e em caso de aparecerem, haver um protocolo bem estabelecido para se actuar de uma forma rápida e eficaz (De Felice et al., 2014).

Focar-nos-emos nos efeitos secundários provenientes da Rt. Como mencionado posteriormente, esta terapêutica oncológica elimina as células tumorais por via de uma radiação ionizante aplicada na zona afectada. A área irradiada muitas vezes é composta pelo tumor mas também por uma porção de tecido são que acabava por ser intoxicado durante o tratamento levando a sequelas significativas. De modo a minimizar este efeito nocivo da radiação e com o desenvolvimento das novas tecnologias, foi introduzida uma

nova fórmula de Rt com modulação da intensidade do feixe (IMRT). Desta forma, haverá uma maior incidência na zona do tumor e na área envolvente, portanto a intensidade da radiação não será tão forte (Huang & O'Sullivan, 2013).

Esta nova técnica veio diminuir os efeitos tóxicos da Rt mas não os eliminou por completo. O estabelecimento de protocolos de seguimento e manutenção dos pacientes revela-se de extrema importância pois os efeitos secundários da Rt vão comprometer a qualidade de vida do paciente de uma forma marcante (Epstein, Güneri & Barasch, 2014).

O estilo de vida do paciente representa um dos factores que influencia fortemente os resultados da terapêutica assim como as possíveis complicações resultantes da mesma.

O paciente deve então ser educado de modo a interromper os hábitos prejudiciais tais como o consumo de álcool e tabaco. Estes dois factores podem não só reduzir a eficácia do tratamento como aumentam o risco de recidiva do CPCCO (Foulkes, 2013).

Os hábitos alimentares devem ser alterados para o paciente passar a ingerir os nutrientes necessários para o seu bem-estar geral evitando situações de malnutrição (Epstein & Huhmann, 2012).

Antes de iniciar a Rt da cabeça e pescoço, é de extrema importância o paciente fazer uma avaliação geral do seu estado de saúde oral, realizando os tratamentos necessários antes da Rt. A manutenção da saúde oral num paciente oncológico evita sequelas importantes a nível da cavidade oral que pode vir a ter repercussões a nível sistémico (Holt, Potts, Toon & Yoder, 2015).

Desta forma, os efeitos secundários da Rt podem ser divididos em dois grupos, existindo sequelas de carácter temporário ou permanente.

Quando se manifestam com o paciente sob o tratamento normalmente, são de carácter temporário e o Médico responsável administra cuidados paliativos para aliviar de forma imediata os sintomas manifestados.

As sequelas permanentes aparecem numa fase mais tardia, habitualmente após o fim da terapêutica, necessitando igualmente de uma intervenção por parte do Médico de modo a não haver comprometimento da qualidade de vida do paciente (Regezi, Sciubba & Jordan, 2012).

a) Efeitos temporários

Dor

A dor orofacial em pacientes oncológicos pode ser causada pelo cancro em si ou aparecer durante ou após o tratamento selecionado para controlo da doença. O limiar de dor não é uma constante única para todas as pessoas, sendo que em alguns dos casos podem existir queixas de dor mediante o diagnóstico, onde muitas vezes é a própria massa tumoral que causa desconforto ou mesmo inflamação e pressão nos tecidos adjacentes. A dor pode também se manifestar durante e após o tratamento oncológico administrado devidos aos efeitos nocivos do mesmo (Epstein et al., 2012).

Em pacientes submetidos a Rt, a causa mais comum e pungente de dor deve-se a degeneração das células da mucosa oral. Este dano tecidual vai dar origem a um estado inflamatório generalizado na cavidade oral, criando uma sensação de desconforto e ardor. Este estímulo doloroso pode se agravar com a ingestão de alimentos picantes, salgados ou ácidos. Retrata a sequela que caracteriza melhor a dor orofacial em pacientes oncológicos (Epstein & Huhmann, 2012).

Mucosite/ úlceras na mucosa

A mucosite é um dos efeitos secundários mais comuns e pungentes da Rt usada no tratamento do cancro oral. Este estado clínico tóxico é devido a uma exposição prolongada da mucosa à radiação ionizante, instalando-se um processo inflamatório generalizado da cavidade oral por degeneração celular (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011).



Figura 9- Mucosite induzida por radiação : eritema e úlceração da mucosa.

(Adaptado por Regezi, Sciubba & Jordan, 2012)

O epitélio que reveste a cavidade oral e o tracto digestivo apresenta um turnover celular acelerado, sendo desta forma mais susceptível de ser afectado pela Rt. A degeneração causada pelo tratamento e a continuidade do mesmo vai impedir uma recuperação eficaz da mucosa. Clinicamente assistimos a uma descamação significativa da mucosa com eritema, edema e ulceração da mesma (Beech, Robinson, Porceddu & Batstone, 2014).

Este ambiente inflamatório na cavidade oral causa uma diminuição das barreiras imunológicas, aumentando o risco de infecções bacterianas, fúngicas e virais. Assistimos a uma colonização da cavidade oral por parte de microrganismos que podem influenciar o desenvolvimento de infecções sistémicas. Entre eles, encontramos frequentemente microrganismos como os *Streptococcus Mutants*, *Candida tropicalis*, *Herpes simplex* e *Pseudomonas* (Barasch & Epstein, 2011).

A mucosite induzida pela Rt manifesta-se por volta da 2^a- 3^a semana após o início do tratamento, aumentando a sua intensidade ao longo do tratamento, podendo persistir durante uns meses após o término do mesmo. Os primeiros sintomas que o paciente se manifesta são relativamente à secura da boca que sentem devido à diminuição do fluxo salivar apresentando um ligeiro desconforto na vida do quotidiano do paciente. À medida que o tratamento vai avançando e que as doses de radiação acumuladas começam a ser mais significativas, as queixas são mais consideráveis. A exacerbação dos sintomas afecta directamente a qualidade de vida do paciente, causando dor e incómodo na mastigação, deglutição e fala (Epstein & Huhmann, 2012).

Muitas vezes a mucosite leva a uma incapacidade total do paciente se alimentar sendo necessário colocar uma sonda orofaríngea ou em alternativa uma gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) (Meirovitz et al., 2010).

Existem vários sistemas para classificar o nível e intensidade de mucosite nos pacientes oncológicos. A classificação da World Health Organization é dividida em alterações da mucosa oral, dor e função. A tabela que segue descreve os diferentes graus, os sinais e os sintomas associados.

Grade 0	No signs and symptoms
Grade 1	Painless ulcers, edema, or mild soreness
Grade 2	Pain and ulcers, but can maintain ability to eat
Grade 3	Ulcers, unable to eat due to mucositis
Grade 4	Ulcers, need for parenteral or enteral support

Tabela 3- Classificação da mucosite WHO

(Adaptado Epstein et al., 2012)

Os sintomas podem se manifestar até dois meses ou mais após o término da Rt. De uma forma gradual, os efeitos secundários desenvolvidos vão atenuando com o passar do tempo, até desaparecerem por completo. Os pacientes apresentam uma recuperação da mucosa por completo a longo prazo, sendo que os casos de mucosite crônica pós tratamento oncológico por radiação são excepcionais (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011).

Uma forma de contornar ou aliviar os efeitos nocivos provenientes da Rt convencional será recorrendo a técnicas alternativas como a IMRT ou a técnicas de Rt que consigam reduzir a incidência de radiação na mucosa com focalização da radiação ou blocos de protecção (Epstein et al., 2012).

Disgeusia/ alteração do paladar

O ser humano tem a percepção do gosto devido a células especializadas do epitélio que revestem a cavidade oral e a porção superior do trato digestivo. A disgeusia, alteração do paladar, constitui um dos efeitos colaterais mais recorrente da Rt, tendo ou não a Qt como coadjuvante. Devido a localização do CPCCO, a área irradiada vai abranger obrigatoriamente a cavidade oral, expondo desta forma as papilas gustativas a uma dose tóxica de radiação ionizante (Epstein et al., 2012).

Esta alteração do paladar tem um início precoce, manifesta-se nas primeiras semanas após o início da Rt e perdura o tratamento todo, tendo uma recuperação gradual no final da intervenção. Um dos riscos desta degeneração do paladar é a perda do gosto umami, que está associado com a vontade e capacidade de apreciação da comida. A privação

deste gosto pode ter repercussões na qualidade de vida do paciente visto haver um desinteresse gradual pela comida já que não tem a sensação de contentamento. Consequentemente, alimentação adoptada pode não ser a mais acertada tendo em conta os nutrientes e as calorias necessárias que um paciente oncológico necessita de ingerir de forma a não comprometer o seu estado de saúde geral. (Epstein & Huhmann, 2012).

Conjuntamente com outros factores como a hipossialia, a dor orofacial e trismus, a disgeusia torna-se mais evidente por haver uma diminuição dos cuidados orais. Nestes pacientes, é aconselhado administração de suplementes de zinco que apresentam benefícios na preservação do gosto em pacientes submetidos a terapias oncológicas. Com a suspensão do tratamento e à medida que a mucosa regenera voltando ao seu estado saudável, as papilas gustativas retomam a sua função progressivamente e a perda do paladar vai recuperando com o tempo (Epstein et al.,2012).

Malnutrição

Em pacientes com CPCCO as taxas de malnutrição encontram-se muitas vezes aumentadas. Assistimos a uma rejeição por parte do paciente de ingerir alimentos devido ao processo ser doloroso e desconfortável (Devi & Singh, 2014).

Como iremos falar mais adiante, a Rt vai ter um efeito nefasto a nível da excreção da saliva afectando não só a quantidade excretada mas também a consistência da mesma. Certos medicamentos prescritos de forma paliativa durante o tratamento oncológico podem também afectar o fluxo salivar, entre eles os antieméticos, antidepressivos, analgésicos e ansiolíticos. O efeito cumulativo da Rt e dos medicamentos levam a distúrbios no fluxo salivar do paciente que, encontra uma certa dificuldade a mastigar e a engolir os alimentos como fazia posteriormente ao início do tratamento. A sensação de boca ardente, conhecida como mucosite, é a causa principal de dor oro facial que conjuntamente com os outros factores, vai influenciar a malnutrição do paciente (Epstein & Huhmann, 2012).

Quando o mau estar é excessivo, o paciente acaba por não fazer uma alimentação correcta de forma a evitar a sensação de desconforto. Os alimentos necessários para o funcionamento do organismo não vão ser ingeridos e corre-se o risco de haver uma

alteração corporal, como a perda de peso, mas também uma alteração das funções vitais devida à falta de nutrientes (Barrios, Tsakos, García-Medina, Martínez-Lara & Barvo, 2014).

Barrios et al. realizaram um estudo em 2014 em que correlacionavam a malnutrição do paciente com uma diminuição da qualidade de vida no mesmo. Destacando desta forma a necessidade de alinhar um plano dietético adaptado a cada paciente durante o tratamento oncológico. O principal objectivo desse plano será garantir que o paciente ingira as quantidades necessárias de nutrientes para um bom funcionamento do seu organismo, evitando agravar os efeitos colaterais com o consumo de certos alimentos.

Um aconselhamento dietético é então um factor preponderante para melhorar a qualidade de vida destes pacientes. O objectivo principal deste acompanhamento será personalizar a dieta em função das queixas mas também das necessidades do paciente. A tabela que segue irá identificar de uma forma generalizada os cuidados nutricionais que se deve ter em função das queixas do paciente.

Dietary modifications for patients with cancer.*	
DIET	TEXTURE MODIFICATIONS
Regular Diet	All foods allowed
Dysphagia Diet, Advanced	Soft-solid foods that require chewing
Dysphagia Diet, Mechanically Altered	Cohesive, moist, semisolid food; limited chewing required
Dysphagia Diet, Puréed	Homogenous, cohesive, pudding-like food
* Source: National Dysphagia Diet Task Force, American Dietetic Association. ⁶	

Tabela 4- Alterações na alimentação em pacientes oncológicos

TABLE 2

Late complications of head and neck cancer therapy and dietary and nutritional interventions.

COMPLICATION	DIETARY INTERVENTION
Loss of Appetite	<ul style="list-style-type: none"> • Eat small, frequent meals • Limit beverages to noncarbonated beverages between meals • Drink liquid nutritional supplements
Taste Changes	<ul style="list-style-type: none"> • Choose tart foods such as oranges or lemonade (if tolerated) • Add flavorful seasonings to foods (for example, garlic, onion, lemon or lime juice, vinegar, bacon bits, basil, oregano and rosemary) • If foods taste metallic, use plastic utensils and dishes • Marinate meats, chicken or fish in fruit juices, sweet and sour sauce, soy sauce, sweet wine or Italian dressing (umami foods/flavors) • Add umami flavors (garlic, soy sauce, Swiss cheese, bacon or onion) to vegetables to enhance their flavor
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid acidic, spicy, rough and salty foods
Hyposalivation	<ul style="list-style-type: none"> • Choose soft foods that are easy to swallow, such as milkshakes, bananas, applesauce, yogurt, cottage cheese, mashed potatoes, noodles, macaroni and cheese, puddings, scrambled eggs and cooked cereals • Chop/purée or cook vegetables until they are soft • Suck on frozen grapes or melon pieces • Choose fresh fruits high in water such as melons and citrus fruits • Mix food with broth, gravy or sauce to make them easier to swallow • Unless tolerated, limit spicy or salted foods and dry crackers • Drink liquids with meals to moisten food • Avoid alcohol consumption
Trismus/Dysphagia	<ul style="list-style-type: none"> • Modify food texture (see Table 1^o)
Caries Risk	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid regular soda, sugar-sweetened candy and gum and concentrated juices • Consume fruits or juices with meals • Pair cariogenic foods with cariostatic/ anticariogenic foods, such as nut butters, cheese and crackers or milk and cereal • Eat sweets and other desserts with meals only • Brush teeth before eating • Chew sugarless gum after eating

Tabela 5- Efeitos secundários da Rt e alterações alimentares associadas

(Adaptado de Epstein & Huhmann, 2012)

Infecções

A terapia oncológica vai debilitar o sistema imunitário do doente e causar efeitos secundários importantes a nível da mucosa oral, estando esta mais susceptível a infecções fúngicas, virias ou bacterianas. No entanto, pacientes tratados com Rt raramente sofrem de infecções virais, estando mais susceptíveis a infecções fúngicas e bacterianas. Os factores que proporcionam esta colonização em paciente submetidos à Rt englobam a redução de saliva produzida (hipossaliva), a inflamação e descamação da mucosa (mucosite), malnutrição, higiene oral reduzida e sistema imunitário deprimido (Devi & Singh, 2014).

A candidíase orofaríngea representa a infecção mais prevalente da terapia oncológica, pode ser causada por espécies *Albicans* e não-*Albicans*. Esta infecção está classificada como benigna, no entanto, tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente pois está acompanhada de dor que vai afectar a fluidez de deglutição dos alimentos e por consequente, o aporte nutritivo encontra-se reduzido (Epstein, 2012).

Encontra-se mais frequentemente em toda a cavidade oral especialmente na língua e comissura labial. Pode aparecer sob a forma pseudomembranosa com placas brancas espalhadas pela cavidade oral, estas são destacadas a raspagem e recobrem a mucosa edemaciada e inflamada. O paciente queixa-se muito vezes de uma sensação de ardor na boca acompanhado de dor, disgeusia e halitose (Beech, Robinson, Porceddu & Batstone, 2014).

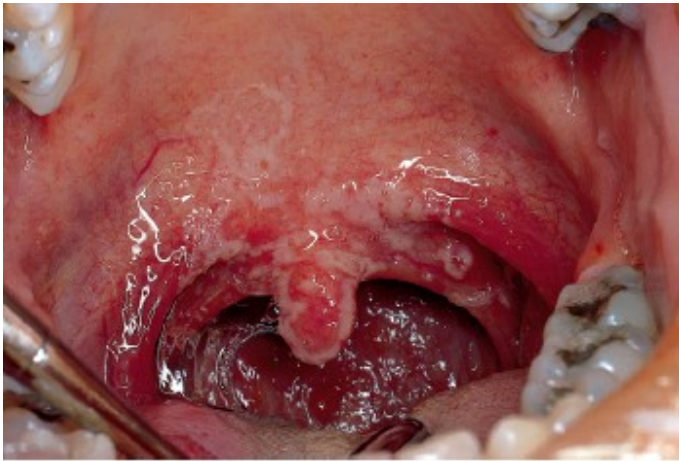


Figura 10 – Candidíase pseudomembranosa



Figura 11 – Quelite angular

(Adaptado por Regezi, Sciubba & Jordan, 2012)

Os tratamentos de primeira linha incluem diminuir o consumo de alimentos ricos em sucrose e agentes que tenham um tempo de actuação tópica mais elevada como o fluconazol ou nistatina. Em casos mais disseminados ou em pacientes de alto risco (imunocomprometidos), recorre-se ao uso de antifúngicos orais tais como o clotrimazol ou fluconazol que têm uma acção muito eficaz na (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011).

Eritema/ Radiodermite

A radiação ionizante entra sempre em contacto com a pele em primeiro plano antes de actuar sobre as células tumorais. Devido a sua intensidade e dose aplicada na mesma zona, mais frequentemente desenvolve-se uma inflamação exacerbada da pele como consequência de uma morte celular relevante não regenerativa. Este eritema formado aparece em mais de 90% dos pacientes submetidos à Rt, pode surgir duas a três semanas após o início do tratamento e perdurar até um mês depois do tratamento finalizar (Chan, Webster, Chung, Marquart & Ahmed, 2014).

Pode surgir duas a três semanas após o início do tratamento e perdurar até um mês depois do tratamento finalizar. A radiodermite pode ser apresentada sobre três formas: dilatação dos vasos na área da pele (eritema), uma pele muito seca e desidratada que sofre descamação ou então formação de úlceras na pele (Ryan, 2012).

Existem factores extrínsecos e intrínsecos ao tratamento quando se obtém este efeito. Os factores intrínsecos ao paciente vão ser a idade, factores genéticos, a exposição solar do paciente, a sua saúde geral, etnia e área do tumor. Os factores extrínsecos dependem da dose da Rt aplicada, duração do tratamento, e combinação com outros tratamentos. A gestão e ajuste da terapia devem ser feitos de forma pormenorizada pois a radiodermite pode ser uma das causas de cessamento por intolerância aos efeitos subsequentes da mesma.

As queixas mais frequentes que o paciente apresenta são principalmente a dor e desconforto, desidratação, edema, ardor, pigmentação cutânea e ulceração visível da pele. Esta condição muitas vezes pode ser evitada com métodos preventivos bem aplicados, evitando aplicar agentes alergénicos, manter uma boa higiene corporal, evitar

usar em demasia o sabão. Quando já instalada, analgésicos são prescritos em caso de dor forte, a pele deve ser cuidada e hidratada (Chan et al., 2014).

Radiation Dermatitis Severity Score (RDS)	
Grade	Criteria/Characteristics
0.0	None.
0.5	Patchy faint follicular erythema; faint hyperpigmentation.
1.0	Faint diffuse erythema; diffuse hyperpigmentation
1.5	Definite erythema; extreme darkening/hyperpigmentation.
2.0	Definite erythema (or hyperpigmentation) with fine desquamation and pruritis (itchiness).
2.5	Definite erythema (or hyperpigmentation) with branny desquamation.
3.0	Deep red erythema, diffuse desquamation; some desquamation in sheets.
3.5	Violaceous erythema, diffuse desquamation in sheets, and patchy crusting.
4.0	Violaceous erythema, diffuse desquamation in sheets, patchy crusting, and superficial ulceration

Tabela 6- Classificação da radiodermite

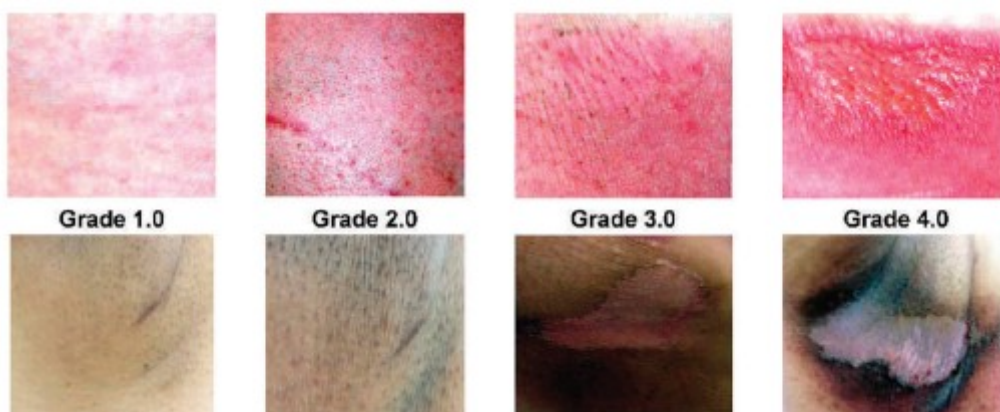


Figura 12- Aparência clínica da radiodermite nos diferentes estádios

(Adaptado de Ryan et al., 2013)

a) Efeitos permanentes

Xerostomia/ hipossalialia

A saliva representa um dos fluidos mais importante do corpo. Contem na sua composição substâncias orgânicas e sais minerais, dispendo de um papel crucial na fala e deglutição, protegendo também a mucosa e facilitando a sua regeneração via factores de crescimento. Actua na primeira etapa da digestão aquando da mastigação, fazendo o aporte das primeiras enzimas da digestão, facilitando a formação do bolo alimentar. As propriedades antimicrobianas activas protegem a cavidade oral de uma infecção bacteriana ou fúngica, mantendo um pH neutro com ajuda do fosfato e bicarbonato. Esta

participa igualmente na remineralização do esmalte dos dentes fornecendo o cálcio e fosfato necessário para o processo. Quando há uma diminuição ou alteração marcante da quantidade e consistência da saliva, o paciente manifesta automaticamente incómodo e dor, havendo uma alteração na sua qualidade de vida (Epstein et al., 2012).

A xerostomia é o efeito secundário mais frequentemente identificado em pacientes submetidos a Rt. Assistimos a uma alteração da quantidade de saliva e da sua consistência que leva a uma sensação de boca seca por parte do paciente. As glândulas salivares são consideradas órgão radiosensíveis. Se estas se encontram no campo irradiado, sendo submetidas a doses cumulativas de 30 Gy, corre-se o risco de danificar permanentemente a funcionalidade da glândula levando a uma alteração da secreção da saliva. A glândula salivar mais afectada pela radiação ionizante é a Parótida devido aos ácinos serosos serem mais sensíveis à Rt (De Felice et al, 2014).

Com a degeneração das células serosas presencia-se um aumento do infiltrado de células inflamatórias e uma contínua diminuição do fluxo salivar. As queixas mais comuns são a sensação de uma saliva mais densa, dificuldade na deglutição.

A saliva secretada tem então uma consistência mais viscosa que se torna mais incómoda para os pacientes. Presencia-se um aumento da ingestão de água de forma a tentar diluir a saliva, lábios secos com as comissuras fissuradas, desconforto a nível lingual e desconforto ao usar prótese (Epstein et al., 2012).

A Rt convencional vai ter um efeito severo nas glândulas salivares quando estas se encontram no campo de tratamento, o grau de destruição da glândula vai ser dose dependente. Os danos causados são irreversíveis nestes casos e um efeito tardio permanente que aparece é a xerostomia. Uma forma de prevenção deste estado clínico é proteger as glândulas salivares da irradiação, recorrendo a técnicas alternativas como IMRT. Este procedimento não afecta tanto o tecido glandular e assistimos a uma regeneração gradual do tecido afectado das glândulas salivares, melhorando os efeitos da xerostomia a longo prazo (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011).

Cáries

Além de alterar a consistência da saliva, a Rt vai ter um impacto importante na alteração da microflora da cavidade oral, proporcionando um meio mais cariogénico com um

predomínio de micróbios ácidos génicos como *Streptococcus mutans* e *Lactobacilos*. A presença concomitante destes dois factores mencionados previamente vai aumentar o risco carcinogénico do paciente. A diminuição da saliva, vai provocar uma falha no aporte de componentes fundamentais na remineralização dos dentes como mencionado previamente. Este ambiente põe o paciente mais susceptível ao processo carcinogénico (De Felice et al., 2014).

A dose de radiação administrada directamente nas peças dentárias ou na proximidade das mesmas, vai influenciar o grau de desmineralização que os dentes podem sofrer. Se a radiação for aplicada de forma directa, pode levar a uma debilitação das estruturas dentárias descompondo a ligação do esmalte a dentina, que associada com a hipossalivação e as suas consequências permitem o desenvolvimento da cárie dentária. As cáries de radiação podem ser encontradas em toda a cavidade oral sem estarem obrigatoriamente adjacentes ao local irradiado. A lesão cariosa afecta principalmente a porção vestibulo-cervical dos incisivos superiores e inferiores.

A melhor terapêutica nestes casos é a prevenção, manter uma boa higiene oral escovando bem os dentes, passando o fio dentário, e usando colutórios quando necessário. Aplicação tópica de flúor diariamente está recomendada, tem um papel fundamental no impedimento da deterioração das estruturas dentárias fortalecendo-as com ajuda do flúor (Beech, Robinson, Porceddu & Batstone, 2014)



Figura 13 - Cáries dentárias pós-Rt e Rx correspondente

(Adaptado por Regezi, Sciubba & Jordan, 2012)

Osteorradionecrose

A osteorradionecrose (ORN) é um dos efeitos tardios mais debilitantes e severos da Rt em cânceros da cabeça e pescoço, podendo afectar 2 a 22% dos pacientes submetidos à Rt. As zonas ósseas expostas a radiação ionizantes estão mais susceptíveis de sofrer necrose a longo prazo. A mandíbula é vascularizada apenas por uma artéria principal, a artéria alvéolar inferior ramo da artéria maxilar, quando o tecido mandíbula é irradiado pode vir a provocar uma isquemia nessa artéria cortando a vascularização da mandíbula provocando necrose do tecido. Desta forma a mandíbula é considerada o osso mais susceptível de sofrer ORN especialmente na zona dos pré-molares, molares e trígono retro molar (De Felice et al., 2014; Lyon, Osher, Warner, Kumar & Brennan, 2014).



Figura 14 - Imagem radiográfica de ORN



Figura 15 – Aparência clínica da ORN

(Adaptado por Regezi, Sciubba & Jordan, 2012)

Apesar de não haver um consenso, existem várias técnicas que descrevem a fisiopatologia da ORN, houve uma evolução desde a tríade dos H até a fibrose atrófica (Beech, Robinson, Porceddu & Batstone, 2014).

Marx defendeu em 1983 que a ORN segue a sequência dos três Hs, onde a irradiação ionizante cria um desequilíbrio a nível do turnover celular e na síntese de colagénio criando um meio Hipóxico, Hipocelular e Hipovascularização, onde o tecido não tem capacidades para regenerar e acaba por necrosar.

Mais tarde, Delanian e Lefaix (2004) descrevem a ORN como uma fibrose induzida após irradiação, causada pela desregulação da actividade fibroblástica. Assistimos a uma redução da estrutura óssea devido a morte celular dos osteoblastos e a falha na reprodução dos mesmo. A área irradiada vai ter um aumento do tecido fibroso atrófico tornando a zona mais vulnerável. Como mencionado previamente, havendo fibrose da artéria alvéolar inferior, o aporte sanguíneo ao osso mandíbula encontra-se reduzido ficando este mais susceptível à necrose.

Existem várias formas de classificar a ORN, sendo que a descrita por Marx é a mais usada (tabela 7) (Fan et al., 2014).

Stage	Description
I	Exposed alveolar bone without pathologic fracture, which responds to hyperbaric oxygen therapy
II	Disease does not respond to HBOT, and requires sequestrectomy and saucerization
III	Full thickness bone damage or pathologic fracture, usually requires complete resection and reconstruction with free tissue

Tabela 7- Classificação da ORN segundo Marx

(Adaptado de Fan et al., 2014)

O estadiamento é feito em função dos resultados obtidos a partir do tratamento com o oxigénio hiperbárico, não tendo em consideração os sintomas e sinais clínicos. A partir

de uma revisão bibliográfica, a Cochrane demonstrou mais tarde que o uso do oxigênio hiperbárico como coadjuvante no tratamento da ORN não tinha significância acrescida para resultados mais favoráveis (Lyon et al., 2014).

Lyon et al. (2014) apresentaram uma nova classificação que se tinha em conta três domínios fundamentais: a presença/ausência de sintomas, a profundidade de osso afectado e o tratamento médico-cirúrgico escolhido (tabela 8).

Classification of osteoradionecrosis.	
Stage	Description
1	<2.5 cm length of bone affected (damaged or exposed); asymptomatic Medical treatment only
2	>2.5 cm length of bone; asymptomatic, including pathological fracture or involvement of inferior dental nerve, or both Medical treatment only unless there is dental sepsis or obviously loose, necrotic bone
3	>2.5 cm length of bone; symptomatic, but with no other features despite medical treatment Consider debridement of loose or necrotic bone, and local pedicled flap
4	2.5 cm length of bone; pathological fracture, involvement of inferior dental nerve, or orocutaneous fistula, or a combination Reconstruction with free flap if patient's overall condition allows

Tabela 8- Classificação da ORN

(Adaptado de Lyon et al., 2014)

O principal factor associado ao desenvolvimento ORN vai depender da Rt, da dose total administrada durante o tratamento (incidência superiores a 65 Gy na mandíbula apresentam um risco acrescido), do modo de fraccionamento, do tipo de energia usada mas também da área de incidência do tratamento. Recorrendo ao uso do IMRT vamos ter um tratamento mais focalizado no tumor poupando os tecidos adjacentes da radiação ionizante minimizando desta forma os efeitos tóxicos (De Felice et al.,2014). 38

As extracções e colocação de implantes num período muito próximo após o final do tratamento devem ser evitadas pois são um dos factores primordiais na ocorrência de ORN. Cuidados de higiene oral devem ser instruídos ao paciente e os tratamentos com carácter mais urgentes (extracções, endodontias, restaurações desbordantes/amálgama)

devam ser realizados dentro do tempo disponível antes da terapia oncológica ser iniciada. Idealmente, os tratamentos dentários devem ser realizados com 14 dias de intervalo antes do início da terapêutica. Se for necessário realizar extracções, estas podem ser feitas em áreas que não foram irradiadas, ou se a incidência não passa dos 50Gy. Os procedimentos devem ser feitos de uma forma atraumática de forma a evitar complicações futuras.

Existem diversos métodos de tratamentos mais conservadores ou mais invasivos para os pacientes com ORN pós-Rt, será aconselhado encaminhar estes pacientes para uma equipa especialista de maxilo-facial de modo haver uma melhor manutenção destes pacientes (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011; Beech, Robinson, Porceddu & Batstone, 2014).

Trismus e fibrose

Os trismus são uma disfunção que impede abertura da boca a uma amplitude normal. Devido à Rt incidente na articulação temporo-mandibular (ATM) e/ou nos músculos mastigadores, estes vão formar tecido fibroso no seu interior limitando os movimentos da boca. Esta limitação vai interferir não só com a alimentação podendo haver casos de malnutrição, a interfere também com a higiene oral, dificultando os tratamentos dentários devido à visibilidade reduzida (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011).

O grau de disfunção funcional que os trismus podem causar é classificado em três etapas, sendo que em todas elas, o paciente encontra-se com amplitude do movimento funcional reduzido:

- G1: paciente consegue comer normalmente;
- G2: paciente opta por uma alimentação mais líquida, alimentos mais pequenos;
- G3: paciente não consegue ingerir alimentos líquidos ou sólidos.

Este tecido fibrótico formado é dose dependente, se a incidência for maior que 55 Gy as estruturas irradiadas apresentam maior susceptibilidade de trismus. Efectivamente, este tem um desenvolvimento rápido após os primeiros 9 meses de Rt, sendo de extrema importância que o paciente faça exercícios preventivos para estimular os músculos em função mantendo o máximo de abertura possível.

No final do tratamento, os paciente podem recorrer a aparelhos como o TheraBite para ajudar na relaxação e recuperação dos músculos, ganhando progressivamente uma função adequada (De Felice et al., 2014; Epstein et al., 2012).

Um estudo em 2014 observou que 6 meses depois do final da Rt, os pacientes começam a recuperar a amplitude de abertura da boca e somente após um ano esta irá encontrar-se estabilizada, restituindo a sua função vital. No entanto, não podemos esquecer que a área irradiada e os músculos afectados vão influenciar o grau de limitação desenvolvido durante a terapêutica (Wetzels, Merkx, Haan, Koole & M. Speksnijder, 2014).

V - Papel do Médico Dentista

a) Diagnóstico precoce

O CPCCO é um cancro que tem um grande impacto na população devido à sua taxa de mortalidade associada a um estadio mais avançado. Os respectivos diagnósticos e o tratamentos destes tumores numa fase antecipada vão otimizar os resultados a longo prazo da cura atingida mas também da sobrevivência destes pacientes, diminuindo a morbilidade associada ao tratamento. Quando o tumor é diagnosticado numa fase mais prematura (estadio I) apresenta uma taxa de sobrevivência superior a 80%, contrariamente a quando é diagnosticado tardiamente (estadio III ou IV) onde as taxas baixam para os 30-50% (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

O CPCCO pode ter como origem lesões pré-malignas tais como a leucoplasia ou eritroplasia, que apesar de terem uma taxa de malignização baixa, podem vir a causar efeitos nocivos consideráveis. O diagnóstico precoce parte então da percepção de sinais clínicos de lesões pré-malignas ou do carcinoma numa fase inicial. Será portanto essencial recorrer à exame clínico, visual e táctil das lesões, observar a coloração, o endurecimento presente ou não, a possibilidade de remoção por raspagem, etc (Oetter et al.,2016).

Num âmbito de comparação entre o gold standard da análise de histopatologia e a endomicroscopia confocal a laser (CLE), incluindo o seu sistema de pontuação.

O estudo de Oetter et al de 2016 conclui sobre a utilidade desta técnica no diagnóstico do cancro oral a nível clínico por profissionais da saúde não especializados nessa área o que seria muito vantajoso do ponto de vista do estabelecimento do diagnóstico precoce. A CLE sendo uma técnica de microscopia in vivo permite uma análise em tempo real quando é efectuada a biópsia. Os elementos evidenciados durante este processo serão organizados em parâmetros aos quais estará associado um sistema de pontuação ou o DOC-Score que permitirá a identificação do CPCCO (Oetter et al.,2016).

Marcadores biológicos que pertencem ao metabolismo da saliva, podem ser usados como parâmetros de seguimento e diagnóstico precoce no CPCCO tendo como vantagem ser uma técnica conservadora, com resultados fiáveis e sem grandes prejuízos monetários (Wang, Gao, Wang & Duan, 2014).

As técnicas não invasivas mais utilizadas estão divididas em três partes, recorrendo ao uso de colorações in vivo, técnicas de autofluorescência e análises moleculares.

Focando-nos particularmente na parte da análise molecular, a origem da carcinogénese encontra-se nas modificações genéticas, estas representam um factor de despiste importante, permitindo uma certa previsão sobre o potencial de degenerescência maligna de uma lesão. Certas modificações genéticas tais como as mutações no gene supressor de tumor p53, representando a alteração genética mais frequente do CPCCO (Ögmundsdóttir, Hilmarsdóttir, Björnsson & Holbrook, 2009) podem ser detectadas de forma intermediária através da imunohistoquímica a partir da citologia. A aneuploidia, sendo outra modificação genética pode ser evidenciada a partir da citometria de ADN (Kämmere et al., 2013).

O estudo do genoma viral do HPV, conhecido como factor de risco do CPCCO, demonstra a presença de uma lesão de origem metastática caso seja encontrado ADN viral nas células evidenciadas pela punção com agulha fina (Mehrotra, Gupta, Singh & Ibrahim, 2006).

Citando igualmente o estudo de Remmerbach et al de 2003, este conclui que a análise citológica do número de células queratinizadas e da sua actividade nuclear no seio do epitélio da cavidade oral poderá ser utilizada como um exame de rotina no âmbito de diagnóstico do cancro oral.

Mencionamos a identificação de marcadores tumorais pelo meio de técnicas de imunohistoquímica. Os marcadores mais significativos em termos de representação do carácter maligno da lesão sendo as cito queratinas K8 e K19, o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) presente em quantidades mais elevadas no sêrum de pacientes com CPCCO assim como na presença de metástases linfáticas tendo por consequente a sua importância no estadiamento clínico (Nayak et al., 2012).

Segundo o estudo de Scott et al de 2006, existe uma expressão diferente das proteínas de manutenção dos mini-cromossomas, marcadores do ciclo celular, presentes à superfície de epitélio da cavidade oral em função do grau de displasia. Este estudo conclui sobre a importância destes marcadores que permitem em particular a detecção de pacientes com displasias de alto risco.

Mencionamos uma técnica que se encontra neste momento em desenvolvimento, referida por Mehrotra e Yadav em 2006 onde são introduzidos «onco-chips» ou genes potencialmente associados à carcinogénese, nas células dos pacientes com a intenção de realizar não só um diagnóstico mas um efeito terapêutico.

O diagnóstico precoce vai também passar pela auto-avaliação da mucosa oral por parte do próprio paciente, hoje em dia, cada vez mais, existem rasteiros e campanhas de sensibilização com o objectivo de trazer uma educação necessária a toda a população. No entanto, essa evolução da informação é bastante recente, sendo que Monteiro et al. (2014) evidenciou a falta de conhecimentos dos parâmetros de despiste do cancro oral pelos meios de auto-avaliação numa população alvo na cidade do Porto em Portugal, comprovando a necessidade de uma informação mais abrangente e acessível (Monteiro et al., 2016).

a) Antes, durante e pós- Rt

Os tratamentos oncológicos têm repercussões a nível da cavidade oral que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes. O MD vai desempenhar um papel muito importante na prevenção e controle dessas possíveis complicações oriundas do tratamento. Uma avaliação geral do estado de saúde oral do paciente deve ser realizada 2 semanas antes da implementação da Rt. Os tratamentos com carácter de urgência,

como por exemplo extracções ou restaurações amalgama na área que vai ser irradiada, devem ser realizados antes de se iniciar a terapêutica (Holt et al., 2015).

Os efeitos secundários provenientes da Rt têm repercussões muito debilitantes para o paciente se os sintomas manifestados não forem controlados. Por vezes, a falta de intervenção a nível dessas manifestações pode levar ao cessamento do tratamento por o paciente não conseguir aguentar a dor e desconforto causados (Epstein, Güneri & Barasch, 2014).

Deste modo, os procedimentos preventivos implementados têm como objectivo reduzir os efeitos secundários do tratamento a nível da cavidade oral como: infecções ou dor e melhorar a saúde oral do paciente proporcionando ensinamentos sobre os cuidados orais a ter durante a Rt.

O propósito principal desta consulta será promover a melhor qualidade de vida ao paciente que está prestes a realizar o tratamento (Holt et al., 2015).

O MD encontra vantagens no delineamento do seu plano de tratamento se estiver a par do procedimento oncológico escolhido, os dias assim como as dosagens do mesmo. A comunicação entre as equipas oncológicas e dentárias tem como finalidade administrar o tratamento nas melhores condições tendo em conta a possibilidade e necessidades do paciente (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011).

A consulta de check-up deve ser acompanhada de uma recolha pormenorizada da histórica clínica pregressa e actual o paciente, registando avaliação de cada peça dentária e complementando com das radiografias necessárias (ortopantomografia, bitewings e peri apicais). Após a ficha clínica estar completada o MD deve estabelecer um plano para actuar em doenças activas presentes, caso seja o caso, e preparar o paciente aplicando métodos preventivos na manutenção da saúde e integridade oral (Beech et al., 2014).

Pacientes que estejam para ser submetidos a Rt afim de tratar um CPCCO, apresentam na maior parte dos casos uma saúde oral mais comprometida. No entanto, o intervalo de tempo existente entre o diagnóstico e o início da terapêutica muitas vezes não permite a

realização de todos os procedimentos necessários sendo imperativo criar um sistema de prioridades tendo em conta os efeitos colaterais que a Rt pode causar.

Os tratamentos mais frequentemente realizados antes da Rt são: o tratamento das cáries existentes e as suas restaurações respectivas, se não for possível terminar os tratamentos, pode-se optar por restaurações provisórias usando cimento de íonómero de vidro. A substituição de restaurações desbordantes, que é um factor importante pois com a Rt a sensibilidade da mucosa aumenta, sendo esta mais susceptível de ulceração quando exposta a um estímulo nocivo. A substituição de restaurações a amálgama, pois esta pode funcionar como condutor da radiação agravando o efeito degenerativo nas células da mucosa. As extracções dentárias, sendo que estes dentes apresentam um grau de destruição considerável onde já não é possível a sua restauração, representam não só um focos de infecção, como terão que ser extraídos mais tarde aumentando o risco de osteroradionecrose. O ajuste da prótese, esta não pode causa desconforto ou dor alguma no paciente, idealmente, o uso da prótese deve ser suspenso até ao fim da Rt. A higienização da prótese é de extrema relevância a fim de evitar infecções fúngicas e bacterianas, se for acrílica deve ser posta numa solução composta por 1/10 de hipoclorido de sódio para 9/10 de água; se a prótese tiver uma estrutura metálica, deve ser higienizadas em 0,12% de clorhexidina. A reabilitação protética é planeada antes da Rt no entanto só será efectuada após a terapia estar completada e os efeitos nefastos da mesma terem atuado (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011; Beech et al., 2014).

Como mencionado anteriormente, o acompanhamento dos pacientes submetidos a Rt facilita na actuação precoce das complicações que podem advir da terapêutica. O MD desempenha desta forma um papel importante na manutenção da saúde oral do paciente durante o tratamento oncológico (Epstein, Güneri & Barasch, 2014).

Devem ser introduzidos conceitos de uma boa higienização da cavidade oral: usar uma escova de cerdas macias, fazendo movimentos rotatórios exercendo a mínima pressão possível limpando bem a superfície do dente e a língua (local de grande acumulação bacteriana). Em casos de gengivite em que a escovagem e fio dentário podem ser doloroso, pode-se optar por usar um colutório sem álcool (pois pode causar irritação da mucosa) e com propriedades antimicrobianas como a Clorhexidina. Também se pode optar por bochechar com uma solução de água, sal e bicarbonato, esta solução caseira ajuda a neutralizar os ácidos presentes na cavidade oral com ajuda do bicarbonato,

reduzindo desta forma a colonização de bactérias. Os suplementos de flúor representam um complemento importante na manutenção da saúde oral, o flúor tem uma acção benéfica na prevenção contra a cárie conferindo mais resistência aos dentes e diminuindo por consequência a sensibilidade dos mesmo. Pode ser administrado sobre a forma de géis de aplicação tópica ou em suspensão oral (Holt et al., 2015).

Estes pacientes devem ser feitas consultas de rotina de modo a seguir os doentes para evitar um declínio na higiene oral que possa causar futuras complicações. Em pacientes com CPCCO as medidas preventivas aplicadas apresentam benefícios na manutenção de uma boa qualidade de vida do paciente durante a Rt, diminuindo os efeitos provenientes da mesma (Beech et al., 2014).

VI - Reabilitação

a) Diferentes tipos de reabilitação

A reabilitação de um paciente oncológico revela-se de extrema importância pois vai ter como objectivo restituir da melhor forma possível a estética mas também a confiança que o paciente perdeu durante o tratamento. Uma boa reabilitação oral vai melhorar a qualidade de vida nos pacientes oncológicos devolvendo-lhes funções vitais como a mastigação e a fala. (Shugaa-Addin, Al-Shamiri, Al-Maweri, & Tarakji, 2016)

Como mencionado previamente, antes de serem submetidos a Rt, os pacientes devem consultar um MD de forma a estabelecer um plano dos cuidados orais necessários a ter antes, durante e após a terapia; nesta consulta é logo planeada a reabilitação prevista para a fase pós-Rt.

A higiene oral dos pacientes com CPCCO apresenta-se a maior parte das vezes reduzida havendo compromisso de várias peças dentárias, no entanto, quanto mais dentes íntegros o paciente conseguir manter, melhor será o prognóstico e facilidade de reabilitação (Epstein, Güneri & Barasch, 2014).

Alguns factores como a área irradiada ou excisada podem levar a falhas nas estruturas anatómicas por reabilitar, a função do MD será restituir da melhor forma possível essas estruturas. A reabilitação em pacientes oncológicos parte de um bom planeamento

inicial tendo em conta as diversas condicionantes que o paciente pode estar sujeito após a Rt: edema, dor, ulceração, trismos, disgeusia, hipossalialia, atrofia epitelial, cáries dentárias e osteroradionecrose (Falcao, Januzzi & Santos, 2014).

As cáries de radiação podem levar a uma perda das peças dentárias se estas não forem tratadas atempadamente, no entanto, estes tratamentos em pacientes oncológicos estão dificultados devido a existência de trismus, redução de saliva e dor associada a inflamação da mucosa que torna os procedimentos mais custosos para o paciente. Cumulativamente, as alterações salivares vão alterar o ambiente da cavidade oral ficando esta mais susceptível a colonizações por microrganismos e proporcionando uma maior desmineralização dos tecidos dentários. Neste quadro, os materiais restauradores mais vantajosos são os cimentos iónomero de vidro que diminuem a recorrência de cárie por terem uma libertação lenta de flúor (Soares et al., 2010; De Moor, Stassen, Van 't Veldt, Torbeyns, & Hommez, 2011)

O uso de prótese convencionais encontra-se muitas vezes condicionado devido a ausência de condições para a tal. Nestes casos, a reabilitação implanto-suportada pode trazer benefícios para a restituição das funções perdidas assim com a estética geral do paciente. Um dos maiores riscos de colocação de implantes numa fase pós-cirúrgica será o risco de ORN (Barrowman, Wilson & Wiesenfeld, 2011)

a) Qualidade de vida a longo prazo

Quando um paciente atinge o estado de remissão depois do tratamento encontra-se perante um desafio importante devendo lidar com os efeitos secundários do tratamento a longo prazo assim como as sequelas psicológicas da jornada na luta contra o cancro e a preocupação da sua recorrência. Vários aspectos relativos ao paciente e ao seu meio envolvente irão por consequente influenciar a sua qualidade de vida a longo prazo.

“A qualidade de vida tem uma definição multidimensional englobando o bem-estar físico, emocional, social e espiritual de um indivíduo” (Siegel et al., 2012). Relativamente a dimensão física do paciente, esta vai englobar dor, fadiga e portanto a

qualidade do sono. A parte emocional engloba todas as preocupações relativas ao tratamento, cura e possível recaída. A dimensão social refere-se ao meio envolvente do paciente, sendo este as suas relações familiares, afectivas, sociais e profissionais tendo em conta igualmente a situação financeira do paciente.

A parte espiritual, podendo ter ou não uma dimensão religiosa, é descrita pelo significado que o doente dá à experiência de vida na luta contra a sua doença.

Além destes factores, a qualidade de vida poderá ser influenciada pelo tipo de tratamento e a sua agressividade, o sexo, a idade e as comorbilidades do paciente (Siegel et al., 2012).

Tratamentos

Existem vários tratamentos possíveis para o cancro oral, dependentes do estado de avanço da doença, do estado físico, emocional e o meio envolvendo o paciente. Os tratamentos mais agressivos serão mais nocivos e provocaram um certo impacto na qualidade de vida. A decisão terapêutica será discutida em torno da sobrevivência mas igualmente do bem-estar e portanto da qualidade de vida do paciente.

As novas técnicas e tecnologias desenvolvidas têm por objectivo serem cada vez menos invasivas tentando diminuir os efeitos secundários e os seus impactos por vezes permanentes na vida dos pacientes (Boyapati, Shah, Flood & Stassen, 2013).

Para objectivar esse impacto existem variados métodos de medida da qualidade de vida dos pacientes, tomando por referência o estudo de Boyapati et al., 2013, este utilizou o questionário da qualidade de vida 4 da universidade de Washington (UW-QOL4) tratando em particular de objectivar a qualidade da fala e da deglutição dos pacientes. A conclusão deste estudo mostra que as técnicas de reconstrução local utilizando tecido regional, têm benefícios a nível da qualidade de vida de pacientes com cancro oral em estado precoce a nível da língua e do pavimento oral.

Os benefícios traduzem-se por uma melhor funcionalidade da fala e deglutição, uma simplificação da recuperação pós-cirúrgica graças a um tempo cirúrgico reduzido assim como uma morbilidade cirúrgica reduzida (Boyapati et al., 2013).

Uma vez o tratamento finalizado, o paciente dispõe de varias medidas importantes que podem melhorar significativamente o seu bem-estar.

Nutrição

Segundo o estudo efectuado por Barrios et al. publicado em 2014 relativo à saúde oral em relação à qualidade de vida, conclui-se que a malnutrição tem um efeito negativo importante a longo termo no bem-estar de pacientes com cancro oral tendo estado sob tratamento. Assim sendo, uma boa higiene de vida com uma alimentação saudável e um peso apropriado a cada indivíduo em função da sua altura, idade e co morbilidades tem a sua importância na sobrevivência destes pacientes a longo termo (Barrios et al., 2014).

A alimentação saudável é constituída maioritariamente por frutas, legumes e cereais evitando as gorduras, carnes vermelhas, alimentos processados e excesso de açúcar.

Outros factores importantes para uma boa higiene de vida são a moderação do consumo de álcool e a paragem completa do consumo de tabaco pela qual deverão ser estabelecidas medidas de ajuda (Siegel et al.,2012).

Outros factores importantes influenciando a qualidade de vida a longo prazo são a exposição ao sol, a qual deve de ser reduzida e os pacientes devem de implementar medidas de protecção como creme protector e roupas evitando as horas de maior radiação assim como os meios artificiais de bronzeamento. Estes cuidados devem de ser particularmente respeitados pelos pacientes com antecedentes de cancro da pele (Siegel et al.,2012).

Por fim, mencionamos que os próximos destes pacientes que participam nos cuidados extra-hospitalares têm um papel central na forma como os pacientes vivem lidando com a sua doença. Os doentes assim como os seus próximos devem por consequente serem acompanhados para poderem utilizar a sua jornada como um meio positivo permitindo trazer mudanças benéficas na vida quotidiana a longo prazo e poderem ser fontes de suporte uns dos outros aumentando o espírito de união tornando assim a fase da doença num fardo mais facilmente transportado (Siegel et al., 2012).

CONCLUSÃO

O tratamento principal para os pacientes com CPCCO continua a ser a cirurgia, contudo, graças a uma evolução das técnicas de radioterapia, em particular a IMRT e a braquiterapia, notamos que o tratamento complementar por radioterapia é cada vez mais benéfico em termos de qualidade de vida e de efeitos secundários relativamente à cirurgia e que, em certos casos, pode em certos casos ser seleccionado com tratamento primário.

A radioterapia continua a apresentar os seguintes efeitos secundários:

- Dor: sendo este o efeito que afecta mais o bem estar do paciente e a sua força de vontade para continuar os tratamentos;

-Disgeusia: alteração do paladar que se costuma resolver por si só após o tratamento, no entanto em alguns casos pode ter um carácter permanente;

-Xerostomia: o paciente manifesta uma sensação de boca seca, existindo uma diminuição ou ausência de produção de saliva por afecção das glândulas salivares. Nestes casos, devem os mesmos beber muita água, usar substitutos salivares, usar um humidificador à noite na cabeceira da cama, mascar pastilhas sem açúcar e com xilitol, evitar o consumo de tabaco, álcool e comida picante. Os pacientes ficam mais susceptíveis a infecções fúngicas (candidíase) e bacterianas (cárie dentária);

-Cáries de radiação: assistimos a uma degradação dos tecidos dentários, desmineralização do mesmo com colonização por bactérias cariogénicas. Encontram-se normalmente na zona cervical dos dentes, podendo ter início após 3 meses do início dos tratamentos;

-Mucosite: desenvolve-se uma inflamação exacerbada da mucosa que está normalmente acompanhada por dor e desconforto, ficando o paciente mais susceptível a infecções fúngicas (Cândidas Albicans), e intensificando-se os sintomas pode levar a uma malnutrição do paciente. Esta condição afecta bastante a qualidade de vida do paciente dado o desconforto intenso que gera;

-Malnutrição: a acumulação de vários efeitos secundários levam frequentemente a uma desregulação na alimentação;

-Osteorradionecrose: devido a fibrose das artérias da mandíbula, esta deixa de ser irrigada e o osso acaba por necrosar por não ter o aporte sanguíneo necessário. Em casos de trauma as capacidades de regeneração estão mais reduzidas e temos uma grande perda de estrutura óssea. Este pacientes devem ser acompanhados por especialistas e o plano de reabilitação e tratamentos dentários futuros devem ter em conta o risco de osteorradionecrose;

Infecções fúngicas e bacterianas: quando expostos a radiação ionizante, o organismo vai estar imunodeprimido e mais susceptível à colonização por fungos e bactérias. Na cavidade oral, a própria inflamação da mucosa (mucosite) acompanhada de uma redução do fluxo salivar (xerostomia) vão permitir mais facilmente esta invasão;

-Radiodermite: a pele exposta a Rt reage criando um eritema, o paciente sente desconforto, ardor e a dor. A pele fica muito desidratada e pode haver formação de feridas. Em função da dose e da intensidade da Rt as lesões produzidas podem ser mais ou menos relevantes.

-Trismus: devido à Rt os músculos vão criar tecido fibrótico e o paciente vai sentir uma limitação dos seus movimentos. A ATM não funciona por completo e o paciente vê os seus movimentos contidos. Deve fazer exercícios de alongamento dos músculos para estes não perderem a sua função.

Quando presentes, estes terão um impacto na qualidade de vida dos pacientes e será então importante salientar o papel indispensável da equipa multidisciplinar na prevenção, manutenção e acompanhamento dos pacientes sob radioterapia de forma a manter uma boa qualidade de vida.

Antes de iniciar o tratamento com Rt, o paciente deve fazer uma avaliação da cavidade oral eliminando todos os focos de infecção presentes, devendo ser informado dos possíveis efeitos provenientes da Rt. Durante o tratamento, os profissionais de saúde devem gerir os efeitos que vão surgindo: mucosite, candidíase, xerostomia e trismus. A EM deve ter o cuidado de ir ao encontro das necessidades do doente de forma a este ter a melhor qualidade de vida. A longo prazo, alguns efeitos secundários ainda podem persistir e necessidade de tratamento como xerostomia, trismus, cáries dentárias; no

entanto deve ser ter o cuidado de gerir o paciente da melhor forma evitando futura ORN, e os pacientes devem ter cuidado com a possível recorrência do tumor.

A eficácia do seguimento destes pacientes reduzindo o impacto dos efeitos secundários na vida dos mesmo, permite redefinir o lugar da radioterapia nos tratamentos da CPCOO, passando de uma técnica adjuvante da cirurgia a uma técnica eventualmente primária.

A compreensão dos processos moleculares na origem da carcinogénese específica do cancro oral ainda não estando completamente confirmada, é base para um vasto terreno de exploração de novas técnicas cada vez mais localizadas, resultando em diagnóstico precoce que vai favorecer tratamento menos invasivo, resultando assim numa melhoria da qualidade de vida e do bem estar dos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- Abd El-Hafez YG, Chen CC, Ng SH, Lin CY, Wang HM, Chan SC, Chen IH, Huan SF, Kang CJ, Lee LY, Lin CH, Liao CT, Yen TC.. (2011). Comparison of PET/CT and MRI for the detection of bone marrow invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncology*, 47(4), 288-95.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396879>
- American Cancer Society - Survival rates for oral cavity and oropharyngeal cancer by stage. (2016). Retrieved August 4, 2016, from
<http://www.cancer.org/cancer/oralcavityandoropharyngealcancer/detailedguide/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer-survival-rates>
- Ali Syed, S., Bukhari, M. H., Warraich, R. A., Quadir, F., Iqbal, A., & Ali Syed, F. (2015). ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA; The Professional Medical Journal, 22(1), 18–26. Retrieved from
http://applications.emro.who.int/imemrf/Professional_Med_J_Q/Professional_Med_J_Q_2015_22_1_18_26.pdf
- Bachman, S. S., Abel, S. N., & Reznik, D. A. (2012). New Approaches to Oral Health Care for People Living With HIV/AIDS. *Public Health Reports*, 127, 3–4.
<http://doi.org/10.1177/1757913912444045>
- Bagan, J., Sarrion, G., & Jimenez, Y. (2010). Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncology*. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.009>
- Barasch, A., & Epstein, J. B. (2011). Management of cancer therapy-induced oral mucositis. *Dermatologic Therapy*.
<http://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2011.01434.x>
- Barrios, R., Tsakos, G., García-Medina, B., Martínez-Lara, I., & Bravo, M. (2014). Oral health-related quality of life and malnutrition in patients treated for oral cancer. *Supportive Care in Cancer*. <http://doi.org/10.1007/s00520-014-2281-5>
- Barrowman, R. A., Wilson, P. R. & Wiesenfeld, D. (2011) Oral rehabilitation with dental implants after cancer treatment. *Australian Dental Journal*, 56(2), 160-165.
<http://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01318.x>
- Beachler, D. C., & D'Souza, G. (2013). Oral human papillomavirus infection and head and neck cancers in HIV-infected individuals. *Current Opinion in Oncology*, 25(5), 503–10. <http://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32836242b4>
- Beech, N., Robinson, S., Porceddu, S., & Batstone, M. (2014). Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Australian Dental Journal*, 59(1), 20–28. <http://doi.org/10.1111/adj.12134>

- Blatt, S., Ziebart, T., Krüger, M., Pabst, A. M., & Wagner, W. (2016). Diagnosing oral squamous cell carcinoma: How much imaging do we really need? A review of the current literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *44*, 538–549. <http://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.02.003>
- Boyapati, R. P., Shah, K. C., Flood, V., & Stassen, L. F. A. (2013). Quality of life outcome measures using UW-QOL questionnaire v4 in early oral cancer/squamous cell cancer resections of the tongue and floor of mouth with reconstruction solely using local methods. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.09.013>
- Carreras-Torras, C., & Gay-Escoda, C. (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Med Oral Patol Oral Cir Bucal May Medicina Oral S. L. C.I.F. B Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, *202020(966893363)*, 305–15. <http://doi.org/10.4317/medoral.20347>
- Carrington, C. (2015). Oral targeted therapy for cancer. *Australian Prescriber*, *38(5)*, 171–176. <http://doi.org/10.18773/austprescr.2015.060>
- Chai, R. C., Lambie, D., Verma, M., & Punyadeera, C. (2015). Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Medicine*, *4(4)*, 596–607. <http://doi.org/10.1002/cam4.424>
- Chan RJ1, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, G. S. (2014). Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer.*, *14*, 53. <http://doi.org/10.1186/1471-2407-14-53>
- Chaudhari, A., Hegde-Shetiya, S., Shirahatti, R., & Agrawal, D. (2013). Comparison of different screening methods in estimating the prevalence of precancer and cancer amongst male inmates of a jail in Maharashtra, India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *14(2)*, 859–864. <http://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.2.859>
- Collins, F. M. (2010). Tobacco Cessation and the Impact of Tobacco Use on Oral Health. <http://chfs.ky.gov/nr/rdonlyres/31d160f5-8270-4bb1-bb5f-a4199108a499/0/tobaccocessation.pdf>
- De Felice, F., Musio, D., Terenzi, V., Valentini, V., Cassoni, A., Tombolini, M., Tombolini, V. (2014). Treatment improvement and better patient care: which is the most important one in oral cavity cancer? *Radiation Oncology*, *9(1)*, 1–7. <http://doi.org/10.1186/s13014-014-0263-x>
- De Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., & Plummer,

- M. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology*, 13(6), 607–615. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)
- De Moor, R. J. G., Stassen, I. G., van 't Veldt, Y., Torbeyns, D., & Hommez, G. M. G. (2011). Two-year clinical performance of glass ionomer and resin composite restorations in xerostomic head- and neck-irradiated cancer patients. *Clinical Oral Investigations*, 15(1), 31–38. article. <http://doi.org/10.1007/s00784-009-0355-4>
- Delanian, S., & Lefaix, J. L. (2004). The radiation-induced fibroatrophic process: Therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology*. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.08.021>
- Delavarian, Z., Mohtasham, N., Mosannen-Mozaffari, P., Pakfetrat, A., Shakeri, M. T., & Ghafoorian-Maddah, R. (2010). Evaluation of the diagnostic value of a Modified Liquid-Based Cytology using OralCDx Brush in early detection of oral potentially malignant lesions and oral cancer. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 15(5). <http://doi.org/10.4317/medoral.15.e671>
- Devi, S., & Singh, N. (2014). Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 5(2), 117–125. <http://doi.org/10.4103/0975-5950.154812>
- Dubrow, R., Silverberg, M. J., Park, L. S., Crothers, K., & Justice, A. C. (2012). HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Current Opinion in Oncology*, 24(5), 506–16. <http://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328355e131>
- Elimairi, I., Mehmet, A., Altay, A., Abdoun, O., Elimairi, A., Tozoglu, S., Baur, D. & Quereshy, F. (2016). Clinical relevance of the utilization of vital Lugol's iodine staining in detection and diagnosis of oral cancer and dysplasia. *Clinical Oral Investigations*. <http://doi.org/10.1007/s00784-016-1925-x>
- Epstein, J. B., Güneri, P., & Barasch, A. (2014). Appropriate and necessary oral care for people with cancer: Guidance to obtain the right oral and dental care at the right time. *Supportive Care in Cancer*, 22(7), 1981–1988. <http://doi.org/10.1007/s00520-014-2228-x>
- Epstein, J. B., & Huhmann, M. B. (2012). Dietary and nutritional needs of patients after therapy for head and neck cancer. *Journal of the American Dental Association*, 143(6), 588–592. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84862738569&partnerID=40&md5=bbd43320bd1ebfe9b3aa2f47c76969a4>

- Epstein, J. B., Thariat, J., Bensadoun, R.-J., Barasch, A., Murphy, B. A., Kolnick, L., ... Maghami, E. (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(6), 400–22. <http://doi.org/10.3322/caac.21157>
- Falcao B., Januzzi E., & Santos F. (2015). Oral Rehabilitation Following Head and Neck Cancer Treatment – Review of literature. *Journal of Palliative Care & Medicine*, 5(2), 3–6. <http://doi.org/10.4172/2165-7386.1000208>
- Fan, H., Kim, S. M., Cho, Y. J., Eo, M. Y., Lee, S. K., & Woo, K. M. (2014). New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomaterials Research*, 18(13), 1–10. <http://doi.org/10.1186/2055-7124-18-13>
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49(6), 1374–1403. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
- Foulkes, M. (2013). Oral cancer: risk factors, treatment and nursing care. *Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain))*: 1987), 28(8), 49–57. <http://doi.org/10.7748/ns2013.10.28.8.49.e7593>
- Fuentes, B., Duaso, J., Droguett, D., Castillo, C., Donoso, W., Rivera, C., ... Kemmerling, U. (2012). Progressive Extracellular Matrix Disorganization in Chemically Induced Murine Oral Squamous Cell Carcinoma. *ISRN Pathology*. <http://doi.org/10.5402/2012/359421>
- Goodson, M. L., & Thomson, P. J. (2011). Management of oral carcinoma: Benefits of early precancerous intervention. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(2), 88–91. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2009.12.014>
- Gyawali, B., Shimokata, T., Honda, K., & Ando, Y. (2016). Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. <http://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.01.002>
- Hamilton, D. W., Heaven, B., Thomson, R. G., Wilson, J. A., & Exley, C. (n.d.). Multidisciplinary team decision-making in cancer and the absent patient: a qualitative study. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012559>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 100, 57–70. <http://doi.org/10.1007/s00262-010-0968-0>

- Holt, E. R., Potts, T., Toon, R., & Yoder, M. (2015). Oral Manifestations of Cancer Therapies: Advice for the Medical Team. *Journal for Nurse Practitioners*, 11(2), 253–257. <http://doi.org/10.1016/j.nurpra.2014.09.010>
- Huang, S.-H., & O'sullivan, B. (2013). Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía*, 18(12), 233–40. <http://doi.org/10.4317/medoral.18772>
- IPO. (2014) *Protocolos de diagnóstico e tratamento dos tumores da cabeça e pescoço*.
- International Agency for Research on Cancer (2007). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol 89, Smokeless Tobacco and Some Tobacco-Specific. Retrived August 25, 2016, from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol89/mono89.pdf>
- Jamal, S., & Mushtaq, S. (2015). Review article – oral squamous cell carcinoma (OSCC): review and histological. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 65(3) 420-25. <http://www.scopemed.org/?mno=229875>
- Jerjes, W., Upile, T., Petrie, A., Riskalla, A., Hamdoon, Z., Vourvachis, M., Hopper, C. (2010). Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head and Neck Oncology*, 2(1). <http://doi.org/10.1186/1758-3284-2-9>
- Johnson, N. (2001). Tobacco Use and Oral Cancer: A Global Perspective. *Journal of Dental Education*, 65(4), 328-339. <http://www.jdentaled.org/content/65/4/328.abstract>
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2013). (12th ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kämmerer, P. W., Koch, F. P., Santoro, M., Babaryka, G., Biesterfeld, S., Brieger, J., & Kunkel, M. (2013). Prospective, blinded comparison of cytology and DNA-image cytometry of brush biopsies for early detection of oral malignancy. *Oral Oncology*, 49(5), 420–426. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.12.006>
- Kim, J. W., Roh, J.-L., Kim, J. S., Lee, J. H., Cho, K.-J., Choi, S.-H., ... Kim, S. Y. (2013). (18)F-FDG PET/CT surveillance at 3-6 and 12 months for detection of recurrence and second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 109(12), 2973–9. <http://doi.org/10.1038/bjc.2013.668>
- Kreimer, A. R., Johansson, M., Waterboer, T., Kaaks, R., Chang-Claude, J., Drogen, D.,

- Brennan, P. (2013). Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 31(21), 2708–2715. <http://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2738>
- Kreppel, M., Nazarli, P., Grandoch, A., Safi, A.-F., Zirk, M., Nickenig, H.-J., Zöller, J. E. (2016). Clinical and histopathological staging in oral squamous cell carcinoma - Comparison of the prognostic significance. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.07.004>
- Kurita, H., Kamata, T., Li, X., Nakanishi, Y., Shimane, T., & Koike, T. (2012). Effectiveness of vital staining with iodine solution in reducing local recurrence after resection of dysplastic or malignant oral mucosa. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(2), 109–112. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.03.006>
- Licitra, L., Keilholz, U., Tahara, M., Lin, J. C., Chomette, P., Ceruse, P., Mesia, R. (2016). Evaluation of the benefit and use of multidisciplinary teams in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncology*. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.06.002>
- Lin, W., Jiang, R., Wu, S., Chen, F. & Liu, S. (2011). Smoking, Alcohol, and Betel Quid and Oral Cancer: A Prospective Cohort Study. *Journal of Oncology*, 2011, 1-5. <http://doi.org/10.1155/2011/525976>
- Liu, X., Gao, X.-L., Liang, X.-H., & Tang, Y.-L. (2016). The etiologic spectrum of head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oncotarget*. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.11265>
- Lyons, A., Osher, J., Warner, E., Kumar, R., & Brennan, P. A. (2014). Osteoradionecrosis - A review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(5), 392–395. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.02.017>
- Marx, R. E. (1983). Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(5), 283–288. [http://doi.org/10.1016/0278-2391\(83\)90294-X](http://doi.org/10.1016/0278-2391(83)90294-X)
- Mehanna, H., Beech, T., Nicholson, T., El-Hariry, I., McConkey, C., Paleri, V. & Roberts, S. (2012). Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer – systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head & Neck*, 35(5), 747-755. <https://doi.org/10.1002/hed.22015>

- Mehrotra, R., Gupta, A., Singh, M., & Ibrahim, R. (2006). Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. *Molecular Cancer*, 5(11), 1–9. <http://doi.org/10.1186/1476-4598-5-11>
- Mehrotra, R., & Yadav, S. (2006). Oral squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. *Indian Journal of Cancer*, 43(2), 60–66. <http://doi.org/10.4103/0019-509X.25886>
- Meirovitz, A., Kuten, M., Billan, S., Abdah-Bortnyak, R., Sharon, A., Peretz, T., Mordechai, S., Moshe, S., & Barak, V. (2010). Cytokines levels, Severity of acute mucositis and the need of PEG tube installation during chemo-radiation for head and neck cancer - a prospective pilot study. *Radiation Oncology (London, England)*, 5, 16. <http://doi.org/10.1186/1748-717X-5-16>
- Monteiro, L., Warnakulasuriya, S., Cadilhe, S., Sousa, D., Ferreira Trancoso, P., is Antunes, L., ... S Monteiro, C. L. (2014). Oral cancer awareness and knowledge among residents in the Oporto city, Portugal. <http://doi.org/10.1111/jicd.12158>
- Murdoch-Kinch, C. A. & Zwetchkenbaum, S. (2011). Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *Journal of the Michigan Dental Association*, 93(7):28-37
<https://www.smilemichigan.com/Portals/pro/ProDocuments/head-and-neck-cancer-patient.pdf>
- Nayak, S., Goel, M. M., Chandra, S., Bhatia, V., Mehrotra, D., Kumar, S., Agarwal, S. P. (2012). VEGF-A immunohistochemical and mRNA expression in tissues and its serum levels in potentially malignant oral lesions and oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*, 48(3), 233–239.
<http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.10.003>
- Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Chi, A. C. (2016). *Oral and Maxillofacial Pathology* (4th ed.). Elsevier.
- Oetter, N., Knipfer, C., Rohde, M., Von Wilmowsky, C., Maier, A., Brunner, K., ... Stelzle, F. (2016). Development and validation of a classification and scoring system for the diagnosis of oral squamous cell carcinomas through confocal laser endomicroscopy. *Journal of Translational Medicine*, 14(14).
<http://doi.org/10.1186/s12967-016-0919-4>
- Ögmundsdóttir, H. M., Hilmarsdóttir, H., Björnsson, J., & Holbrook, W. P. (2009). Longitudinal study of TP53 mutations in eight patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *Journal of Oral Pathology & Medicine*: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American

Academy of Oral Pathology, 38(9), 716–21.
<http://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00767.x>

Öhman, J., Rexius, H., Mjörnstedt, L., Gonzalez, H., Holmberg, E., Dellgren, G., & Hasséus, B. (2015). Oral and lip cancer in solid organ transplant patients - A cohort study from a Swedish Transplant Centre. *Oral Oncology*, 51(2), 146–150.
<http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.007>

Omura, K. (2014). Current status of oral cancer treatment strategies: Surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*, 19(3), 423–430. <http://doi.org/10.1007/s10147-014-0689-z>

Pandeshwar, P., Jayanthi, K., & Raghuram, P. (2013). Pre-operative contrast enhanced computer tomographic evaluation of cervical nodal metastatic disease in oral squamous cell carcinoma. *INDIAN JOURNAL OF CANCER*, 50(4), 310–315.
<http://doi.org/10.4103/0019-509X.123605>

Park JO, Jung SL, Joo YH, Jung CK, Cho KJ, Kim MS. (2011). Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in the assessment of tumor invasion depth in oral/oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 47(5), 381-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459662>

Prelec, J., & Laronde, D. M. (2014). Dental hygiene care of the head and neck cancer patient and survivor. *Canadian Journal of Dental Hygiene*, 48(1), 13–19. Retrieved from
<http://ezproxy.wh.org.au:2048/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=107899729&site=ehost-live&scope=site>

Rabinovics, N., Mizrachi, A., Hadar, T., Ad-El, D., Feinmesser, R., Guttman, D., ... Bachar, G. (2014). Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head and Neck*, 36(2), 181–186.
<http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/hed.23283>

Regezi, J., Sciubba, J., & Jordan, R. (2012). *Oral Pathology: Clinical-pathologic correlations. PhD Proposal* (Vol. 1).
<http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Remmerbach, T. W., Weidenbach, H., Müller, C., Hemprich, A., Pomjanski, N., Buckstegge, B., & Böcking, A. (2003). Diagnostic value of nucleolar organizer regions (AgNORs) in brush biopsies of suspicious lesions of the oral cavity. *Analytical Cellular Pathology*: *The Journal of the European Society for Analytical Cellular Pathology*, 25(3), 139–46. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775918>

- Rethman, M. P., Carpenter, W., Cohen, E. E. W., Epstein, J., Evans, C. A., Flaitz, C. M., ... American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Screening for Oral Squamous Cell Carcinomas. (2012). Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *Texas Dental Journal*, 129(5), 491–507. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22779205>
- Rivera, C., & Venegas, B. (2014). Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review), 7–11. <http://doi.org/10.3892/ol.2014.2103>
- Roh, J.-L., Park, J. P., Kim, J. S., Lee, J. H., Cho, K.-J., Choi, S.-H., ... Kim, S. Y. (2014). (18)F Fluorodeoxyglucose PET/CT in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Negative Neck Palpation Findings: A Prospective Study. *Radiology*, 271(1), 153–61. <http://doi.org/10.1148/radiol.13131470>
- RORENO. (2011). Folha informativa – *Sobrevivência de doentes oncológicos diagnosticados entre 2000 e 2006* [Folheto] http://www.roreno.com.pt/pt/estatisticas/documentos/doc_download/43-sobrevivenciacavidadeoral2000-06.html
- Ryan, J., Heckler, C., Ling, M., Katz, A., Williams, J., Pentland, A., & Morrow, G. (2013). Curcumin for radiation dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiation Research*, 180(1), 34–43. <http://doi.org/10.1667/RR3255.1.Curcumin>
- Ryan, J. L. (2012). Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *The Journal of Investigative Dermatology*, 132(3 Pt 2), 985–93. <http://doi.org/10.1038/jid.2011.411>
- Santos, L., Teixeira, L. (2011). *Oncologia Oral*. Lisboa, Lidel, pp.1-215.
- Schaefferkoetter, J. D., Carlson, E. R., & Heidel, R. E. (2015). Can 3'-Deoxy-3'-((18)F) Fluorothymidine Out Perform 2-Deoxy-2'-((18)F) Fluoro-d-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Cervical Lymphadenopathy in Patients With Oral/Head and Neck Cancer? *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 73(7), 1420–1428. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2015.01.002>
- Scott, I. S., Odell, E., Chatrath, P., Morris, L. S., Davies, R. J., Vowler, S. L., ... Coleman, N. (2006). A minimally invasive immunocytochemical approach to early detection of oral squamous cell carcinoma and dysplasia. *British Journal of Cancer*, 94(8), 1170–5. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603066>
- Scully, C., & Bagan, J. (2009). Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral*

Oncology. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.01.004>

Siegel, R., DeSantis, C., Virgo, K., Stein, K., Mariotto, A., Smith, T., ... Ward, E. (2012). Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 62, 220–241. <http://doi.org/10.3322/caac.21149>

Sloan, P. (2011). Squamous cell carcinoma and precursor lesions: clinical presentation. *Periodontology 2000*, 57(1), 10-8
<http://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00391.x>

Shugaa-Addin, B., Al-Shamiri, H. M., Al-Maweri, S., & Tarakji, B. (2016). The effect of radiotherapy on survival of dental implants in head and neck cancer patients. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(2), e194–e200.
<http://doi.org/10.4317/jced.52346>

Slootweg, P.J. & Everson, J.W. (2005). Chapter 4: Tumours of the Oral Cavity and Oropharynx. In: Barnes, L., Everson, J.W., Reichart, P. & Sidransky, D., *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*, (p.163–208). Retrieved from
<https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/BB9.pdf>

Soares, C.J., Castro, C.G., Neiva, N.A., Soares, P.V., Santos-Filho, P.C., Naves, L.Z. & Pereira, P.N. (2010). Effect of gamma irradiation on ultimate tensile strength of enamel and dentin. *Journal of Dental Research*, 89(2), 159-64.
<http://doi.org/10.1177/0022034509351251>

The Oral Cancer Foundation - Oral and oropharyngeal cancer information. (2016). Retrieved August 4, 2016, from <http://oralcancerfoundation.org>

Thomas, L., Moore, E. J., Olsen, K. D., & Kasperbauer, J. L. (2012). Long-term quality of life in young adults treated for oral cavity squamous cell cancer. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 121(6), 395–401. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22737962>

Van Monsjou, H. S., Wreesmann, V. B., Van Den Brekel, M. W. M., & Balm, A. J. M. (2013). Head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oral Oncology*, 49(12), 1097–1102. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.09.001>

Vidiri, A., Guerrisi, A., Pellini, R., Manciooco, V., Covello, R., Mattioni, O., ... Crecco, M. (2010). Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*: CR, 29, 73.
<http://doi.org/10.1186/1756-9966-29-73>

- Wang, Q., Gao, P., Wang, X., & Duan, Y. (2014). The early diagnosis and monitoring of squamous cell carcinoma via saliva metabolomics. *Scientific Reports*, 4. <http://doi.org/10.1038/srep06802>
- Warszawik-hendzel, O., Rakowska, A., & Rudnicka, L. (2015). Non-invasive diagnostic techniques in the diagnosis of squamous cell carcinoma Dermoscopy and videodermoscopy. *Journal of Dermatological Cases Reports*, 9(4), 89–97. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.3315/jdcr.2015.1221>
- Wetzels, J.-W. G. H., Merx, M. A. W., de Haan, A. F. J., Koole, R., & Speksnijder, C. M. (2014). Maximum mouth opening and trismus in 143 patients treated for oral cancer: A 1-year prospective study. *Head Neck*, 36, 1754–1762. <http://doi.org/10.1002/hed.23534>
- Yom, S. S., Cardinale, J., Yao, M., Ph, D., Hodson, I., Matthiesen, C. L., Thakrar, H. (2016). HHS Public Access, 92(2), 220–227. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.050>.Acupuncture-like