



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

Mestrado Integrado em Medicina Dentária
2020-2021

**IMPACTO DA PANDEMIA COVID-19 NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO
CANCRO ORAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA BASEADA NA
EVIDENCIA ATUAL**

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária*

Por: Maria Luísa Santos Antunes

Viseu, 2021



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

Mestrado Integrado em Medicina Dentária
2020-2021

IMPACTO DA PANDEMIA COVID-19 NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO
CANCRO ORAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA BASEADA NA
EVIDENCIA ATUAL

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária*

Por: Maria Luísa Santos Antunes

Orientadora

Professora Doutora Patrícia Couto

Coorientador

Mestre Tiago Marques

Viseu, 2021

“Always aim high, work hard, and care deeply about what you believe in. And, when you stumble, keep faith. And, when you're knocked down, get right back up and never listen to anyone who says you can't or shouldn't go on.”

– Hillary Clinton

Agradecimentos

Em primeiro lugar, à minha orientadora Professora Doutora Patrícia Couto e Mestre Tiago Marques, por toda a paciência e disponibilidade mas também pelo rigor que me exigiram, e que me permitiu motivar e alcançar este objetivo.

Aos meus pais e às minhas irmãs, pelo amor que sempre me deram e por todas as palavras de apoio, que me permitiram ser o que sou hoje. Espero deixar-vos orgulhosos todos os dias!

Aos meus amigos de casa, que em todos os momentos estiveram do meu lado. Aos que, apesar da distância, me fazem sorrir todos os dias e me completam mas também a todos os novos amigos que fiz em Viseu e que se tornaram família ao longo destes 5 anos.

A todos os meus professores, que tive o privilégio de cruzar caminho e que permitiram a minha formação enquanto profissional!

Resumo

Introdução: A COVID-19 é uma doença altamente contagiosa, que no último ano, tornou-se um grande desafio a nível mundial. Devido ao cenário de pandemia e à obrigatoriedade de distanciamento, a triagem de lesões potencialmente malignas pode ser significativamente prejudicada, levando a diagnósticos atrasados e/ou perdidos.

A telemedicina é uma plataforma muito usada nos dias de hoje, uma vez que consegue fornecer atenção médica à distância, possibilitando uma diminuição das deslocações e diminuindo o risco de infeção a pacientes mais vulneráveis.

Materiais e Métodos: Realizou-se uma revisão sistemática, utilizando várias bases de dados, com uma estratégia de pesquisa específica, combinando termos MeSH e termos de pesquisa livre. A pesquisa foi baseada na questão PICO(Qual o impacto da COVID-19 no diagnóstico precoce do cancro oral?) com os seguintes critérios de seleção: estudos que avaliem o impacto da COVID-19 no diagnóstico precoce do cancro oral na população, com data de publicação entre 2020-2021. Os estudos foram analisados respeitando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. O presente estudo seguiu as normas orientadoras pelas *guidelines PRISMA*.

Resultados: Através dos artigos incluídos(14 artigos) constatou-se que houve um impacto negativo, em especial nos pacientes oncológicos, que viram as suas consultas e tratamentos negligenciados. Observou-se uma diminuição no número de biópsias realizadas e conseqüentemente, no número de casos diagnosticados. Estes atrasos potenciaram o aumento do estadio e malignidade, levando a tratamentos mais agressivos e prognósticos potencialmente reservados. A telemedicina foi uma ferramenta eficaz uma vez que permitiu a redução do número de visitas e deslocamentos aos centros hospitalares, descongestionando os mesmos.

Conclusão: É fundamental, intervir nos fatores que influenciam o diagnóstico precoce, quer a nível do paciente, quer do profissional de saúde, uma vez que a demora no reconhecimento dos sinais e sintomas constitui uma das principais razões para o atraso na deteção de lesões potencialmente malignas.

A telemedicina teve um impacto extremamente positivo, em tempo de pandemia, que possibilitou a realização de avaliações e *follow-ups* de lesões em pacientes impedidos de se deslocar para os centros hospitalares.

Palavras-chave: Cancro Oral, SARS-Cov-2, Diagnóstico Precoce, Telemedicina

Abstract

Introduction: COVID-19 is a highly contagious disease that in the last year has become a major challenge worldwide. Due to the pandemic scenario and the mandatory distance, screening for potentially malignant lesions can be significantly impaired, leading to delayed and/or missed diagnoses.

Telemedicine is a widely used platform these days, as it can provide medical care from a distance, enabling a reduction in travel and reducing the risk of infection for the most vulnerable patients.

Materials and Methods: A systematic review was carried out, using several databases, with a specific search strategy, combining MeSH terms and free search terms.

The research was based on the PICO question (What is the impact of COVID-19 on the early diagnosis of oral cancer?) with the following selection criteria: studies that assess the impact of COVID-19 on the early diagnosis of oral cancer in the population, with date publication between 2020-2021. The studies were analyzed respecting the previously established inclusion and exclusion criteria. The present study followed the guidelines of the PRISMA guidelines.

Results: Through the articles included (14 articles included), it was found that there was a negative impact, especially on cancer patients, who saw their consultations and treatments neglected. There was a decrease in the number of biopsies performed and, consequently, in the number of diagnosed cases. These delays potentiated the increase in stage and malignancy, leading to more aggressive treatments and potentially poor prognosis. Telemedicine was, is and will be an effective tool since it allowed the reduction of the number of visits and displacements to hospital centers, decongesting them.

Conclusion: It is essential to intervene in the factors that influence early diagnosis, both at the level of the patient and the health professional, since the delay in recognizing signs and symptoms is one of the main reasons for the delay in the detection of potentially injuries evil. Telemedicine had an extremely positive impact during the time of the pandemic, which made it possible to carry out assessments and follow-ups of injuries to patients who were unable to travel to hospital centers.

Keywords: Oral Cancer, SARS-Cov-2, Early Diagnosis, Telemedicine

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
1.1. A pandemia Covid-19	3
1.2. Modo de transmissão e mecanismo de ação do vírus	4
1.3. COVID-19 em Portugal	7
1.4. Cancro Oral	7
1.5. Importância de um diagnóstico precoce	9
1.6. Telemedicina	11
MATERIAIS E MÉTODOS	15
2.1. Formulação do problema	18
2.2. Seleção dos estudos	19
2.3. Critérios de Inclusão e Exclusão	19
2.4. Estratégia de busca de estudos	20
RESULTADOS	23
DISCUSSÃO	35
CONCLUSÃO	45
BIBLIOGRAFIA	48
ANEXO	57

Índice de Tabelas

Tabela 1: Formulação da questão do estudo de acordo com o método PICO	18
Tabela 2: Critérios de inclusão e exclusão para o estudo proposto.....	19
Tabela 3: Estudos que foram identificados a partir da introdução dos descritores	20
Tabela 4: Resumo das características gerais dos artigos selecionados.....	26
Tabela 5: Alterações quantitativas das variáveis em estudo em período pandémico	28
Tabela 6: Alterações qualitativas das variáveis em estudo em período pandémico..	29
Tabela 7: Tabela qualitativa do uso da telemedicina para diagnóstico precoce de lesões potencialmente malignas.....	31

Índice de Figuras e Gráficos

Figura 1: Distribuição dos casos de COVID-19 confirmados mundialmente a 5 de Junho de 2021 (6).....	4
Figura 2: Estrutura típica da COVID-19(13)	5
Figura 3: Conceito estrutural de telemedicina aplicada na Covid-19 (40).....	12
Figura 4: Gerenciamento para a avaliação e diagnóstico de novos pacientes com lesões orais potencialmente malignas durante a pandemia Covid-19(42).....	13
Figura 5: Diagrama com o processo de seleção de estudos (PRISMA)	21
Gráfico 1: Variações Percentuais das variáveis em estudo em período pandémico.	30
Gráfico 2: Diferença no número de diagnósticos face ao ano anterior(2019-2020)..	31

Lista de Acrónimos e siglas

ACE2- Enzima Conversora De Angiotensina 2

OMS- Organização Mundial De Saúde

OSCC- Carcinoma De Células Escamosas Oral

PICO – População, Intervenção, Comparação, Resultados

PRISMA- Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis

RNA- Ácido Ribonucleico

TNM- Sistema Internacional de Classificação de Tumores Malignos

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. A pandemia Covid-19

O novo coronavírus, denominado de SARS-CoV-2, é um vírus infeccioso causadora de infecções respiratórias agudas. A infecção pode ser semelhante a uma gripe comum, apresentar-se na forma de pneumonia, ou até mesmo como falência respiratória.

A doença foi identificada pela primeira vez, em Wuhan, na China em dezembro de 2019.

A março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a infecção pelo vírus Sars-CoV-2 como pandemia mundial. (1)

Sob um mecanismo de prevenção restrito, a China tem visto uma rápida diminuição de novos casos, no entanto, a situação global continua séria.

Uma vez que a SARS-CoV-2 é um vírus altamente contagioso, houve a necessidade da criação rápida de uma vacina para prevenir a população de contrair formas graves da doença e reduzir a propagação do coronavírus entre as pessoas. (2)

A 3 de setembro de 2020, a OMS divulgou 34 possíveis vacinas que estavam em avaliação clínica. Embora haja diversos tipos de vacinas desenvolvidas, todas elas foram concebidas para que o sistema imunitário reconheça e bloqueie o coronavírus que causa a COVID-19. (3)

O surgimento da infecção compreende três elementos vitais: a fonte infecciosa, a rota de transmissão e a população suscetível. (4)

Hospedeiros intermédios têm um papel crítico na transmissão cruzada uma vez que podem facilitar um maior contacto entre o vírus e um novo hospedeiro, permitindo a adaptação adicional necessária para uma replicação eficaz no novo hospedeiro. (5)

Em rápida expansão, a COVID-19 tornou-se um grande desafio por todo o mundo. Desde o surto inicial, o vírus já se disseminou por vários países e infetou milhões de pessoas como podemos comprovar na Figura 1.

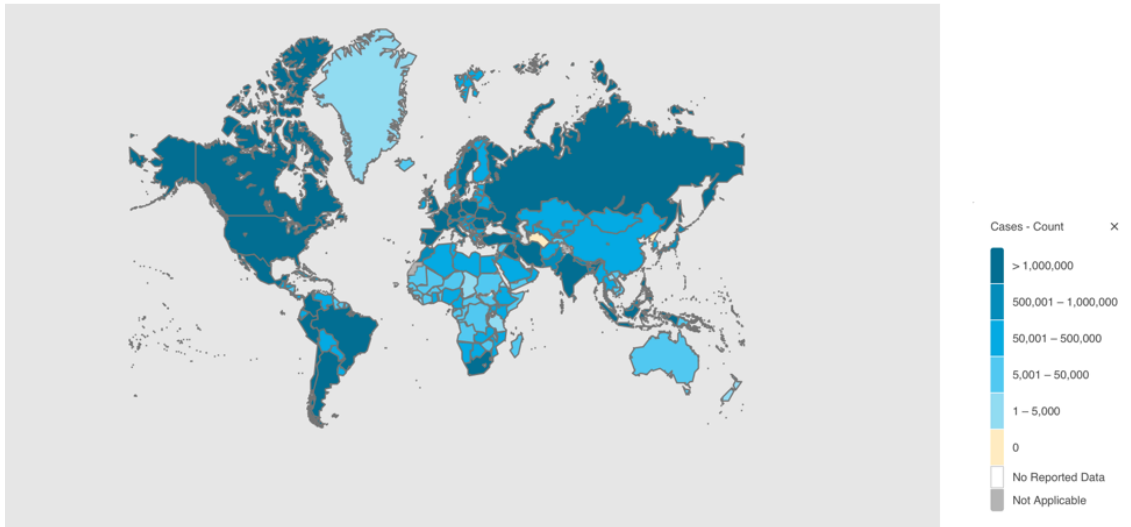


Figura 1: Distribuição dos casos de COVID-19 confirmados mundialmente a 5 de Junho de 2021 (6)

De acordo com a população infetada, a maior mortalidade e morbidade foi observada entre pacientes mais velhos ou com co-morbilidades associadas, que são caracterizados por uma vulnerabilidade aumentada para os efeitos adversos o SARS-CoV-2. (7) Uma publicação chinesa demonstrou que, pacientes com cancro têm um risco maior de desenvolver complicações mais graves, como admissão à unidade intensiva ou necessidade de ventilação em comparação com pacientes sem cancro(38% para 8%). (8)

1.2. Modo de transmissão e mecanismo de ação do vírus

O SARS-CoV-2 é um *Betacoronavírus* envelopado. Apresenta um RNA de fita simples que tanto pode infetar animais como humanos. (9)

A transmissão da doença entre indivíduos pode ocorrer de duas formas distintas. A principal via de transmissão é a respiratória, através de gotículas emitidas por tosse e espirros de doentes infetados. No entanto também é possível a propagação do vírus através do contacto próximo. (10)

O vírus em causa apresenta uma “propagação em comunidade”. Isto quer dizer, que o mesmo espalha-se com facilidade pelas pessoas integrantes da

comunidade, sem estas saberem como ou onde entraram em contacto com a infeção. (11)

Estudos recentes sobre o SARS-CoV-2, indicam que o caminho de entrada do vírus é através do recetor de células ACE2 de uma célula hospedeira. (12) A gravidade da infeção está intimamente relacionada com a maturidade e capacidade de ligação da ACE2. O vírus liga-se a esse recetor por meio do S-spike presente na superfície do vírus, em que a ACE2 foi identificada como o co-recetor para o vírus. A Figura 2 esquematiza a estrutura do novo vírus da SARS-CoV-2.

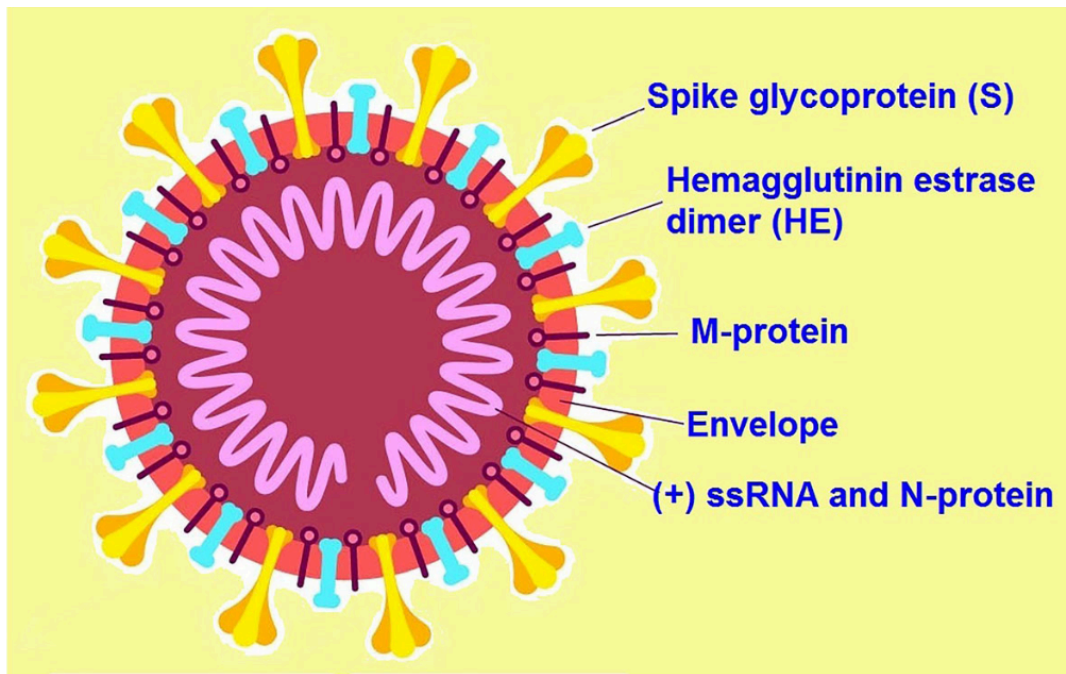


Figura 2: Estrutura típica da COVID-19(13)

Foi observado que o recetor ACE2 deste vírus é altamente expresso nas células epiteliais da mucosa oral.

Foram observadas sequências de RNA de quatro amostras de tecidos da mucosa oral, na qual a expressão de ACE2 foi registada mais nas células epiteliais da língua do que nos tecidos da mucosa jugal e gengival. (14)

O vírus expressa uma proteína, que é conhecida como SPIKE(proteína S). Esta proteína contém uma região de ligação ao recetor, que se liga à parte extracelular do ACE2.O vírus funde-se com a membrana e é incorporado por

endocitose com ACE2 na célula hospedeira. Desta forma, a infeção por COVID-19 causa exaustão dos recetores das células ACE2.

Haverá, portanto, aumento de concentração de Angiotensina II, que pode estar a promover um efeito pro-tumoral. (15)

O ACE2 é expresso em vários tecidos humanos, incluindo pulmões, rins, coração. Por isso a infeção pelo SARS-Cov-2 pode resultar em diversos sintomas. (16) O vírus causa várias infeções respiratórias, desde simples constipações a graves falências respiratórias.

Pacientes com diagnóstico de COVID-19, apresentam níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, proteína IFN-10 induzida, monócitos e macrófagos no soro. Estes estão associados à inflamação e dano pulmonar severo. (17)

Nos casos sintomáticos, os sintomas mais comuns são a febre, tosse e dificuldade em respirar. Também a perda de olfato e paladar surgem como sintomas mais frequentes. (18) No entanto, tem-se verificado um aumento de casos assintomáticos. Estes referem-se a pacientes que testam positivo para o vírus no entanto não exibem os sintomas típicos. (1)

Como a maioria das infeções por este vírus são assintomáticas, há ausência de procura de assistência médica, o que contribui para a rápida disseminação da doença. (1)

O período de incubação é o tempo que decorre entre a primeira exposição ao vírus e o início dos sintomas e consiste, por norma, em 5 dias. (19) A COVID-19 é contagiosa durante o período de incubação, pelo que, quem está infetado pode contagiar outras pessoas antes de existir manifestação de sintomas.

Desta forma e associando à ausência de terapia antiviral devido à alta taxa de mutação, a prevenção e o controlo da propagação da doença é muito difícil. (20)

No entanto, já foram desenvolvidas várias vacinas para a COVID-19. Neste momento, em Portugal, estão a ser usadas quatro vacinas: Pfizer e a Moderna que são vacinas de RNA(dose dupla), a AstraZeneca (dose dupla) e a Janssen (dose única), que são vacinas que utilizam um adenovírus.

A administração da vacina AstraZeneca foi desaconselhada para as faixas etárias mais jovens, uma vez que a maioria dos casos de tromboembolismos ocorreram em pessoas mais novas.

Atualmente em Portugal já foram administradas 5.883.163 vacinas, sendo que os grupos prioritários já foram vacinados.

1.3. COVID-19 em Portugal

Em finais de março, 7 443 pessoas em Portugal tinham sido infetadas pela COVID-19, verificando-se 160 mortes. Um mês depois, os números tinham aumentado, respetivamente, para 24 324 infeções e 989 mortes. (21)

Em Portugal para o combate da propagação do vírus, a Direção Geral de Saúde (DGS) foi obrigada a desenvolver novas normas e orientações que vieram alterar e priorizar pacientes infetados com COVID-19.

De maneira a controlar a epidemia foi realizado um Plano de Saúde para Outono-Inverno 2020-21 que se baseou num rastreio de contactos, aplicação de testes de diagnóstico para SARS-CoV-2 em larga escala, deteção precoce de casos e um isolamento rigoroso dos casos e contactos. (22)

O impacto do vírus atingiu todos os setores de saúde nacionais, principalmente o acompanhamento de doenças crónicas tais como o cancro. O acesso aos serviços de saúde sofreu alterações, minimizando o atendimento presencial. Atualmente o regime de telemedicina é fundamental para evitar contacto paciente-médico.

Contudo verificou-se um impacto destas restrições ao atendimento presencial, levando ao aumento da morbilidade e mortalidade devido ao descuido no tratamento de doenças crónicas.

1.4. Cancro Oral

O cancro oral é definido, pela Classificação Internacional de Doenças, como o conjunto de tumores malignos que afeta qualquer parte da cavidade oral, desde os lábios até à garganta. As localizações mais frequentes são o pavimento da boca, o bordo lateral da língua e o palato mole. É o sexto cancro mais comum

em todo o mundo. (23) Apesar da tendência global geral de uma ligeira redução, a incidência do cancro de língua está a aumentar. Cerca de 90% dos tumores são subtipados para carcinoma de células escamosas oral (OSCC). (24)

Portugal, em 2012, ficou em segundo lugar do ranking europeu, com elevada incidência do cancro oral em homens. Tem sido observado na população, na última década, o aumento da incidência do cancro oral e da orofaringe. (25)

O comportamento biológico do cancro oral é incerto. A sua etiologia é complexa e multifatorial e está atribuído ao amplo uso dos principais fatores de risco, como tabaco e álcool. A utilização de tabaco nas suas variadas formas é considerada a principal causa do cancro oral, particularmente associada ao consumo imoderado de álcool, sendo que o risco de cancro oral é 5 a 9 vezes maior em fumadores do que em não fumadores. (26)

O carcinoma de células escamosas apresenta-se como a malignidade oral mais comum e frequentemente apresenta um grande desafio a nível de diagnóstico para o Médico Dentista, particularmente nos seus estadios iniciais. (27)

O cancro oral exhibe uma ampla gama de alterações clínicas. Podem variar desde uma mudança subtil na cor até uma área de eritema, leucoplasia, ou uma ulceração na cavidade oral. Pode ser sintomático (dor, sangramento, disfagia) ou um achado acidental durante um exame médico. (28)

O cancro é caracterizado por um processo de múltiplas etapas que envolve muitas anormalidades genéticas, cada uma das quais contribui para a perda de controlo de proliferação e diferenciação celular e a aquisição de capacidades, como invasão de tecido, capacidade de metástase e angiogénese. (29)

O estadio aquando do diagnóstico, dado pelo sistema TNM , está diretamente relacionado com o prognóstico da doença. Infelizmente, mais de metade dos casos de cancro oral são diagnosticados em estadios tardios, o que se traduz em alta mortalidade e morbilidade. (30)

O sistema de estadiamento TNM descreve a extensão anatómica do tumor primário (T), bem como o envolvimento de gânglios linfáticos regionais (N) e metástases à distância (M) . É essencial realizar esta classificação, pois os estádios baseiam-se na verificação de que as taxas de sobrevivência e estes

são diferentes quando a doença está localmente estabelecida ou de quando esta invade outros órgãos. (64)

O carcinoma de células escamosas vai-se desenvolver a partir de lesões displásicas anteriores da mucosa oral caso um diagnóstico precoce não tenha sido realizado. O diagnóstico precoce nos estadios I e II corresponde a uma taxa de sobrevivência em 5 anos amplamente melhorada quando comparada com lesões nos estadios III e IV mais avançados. (27)

Uma grande preocupação é o risco de progressão destas lesões e os danos que os pacientes incorrem a longo prazo, uma vez que mesmo antes desta pandemia, menos de 50% dos casos de pacientes com cancro oral eram diagnosticados precocemente. (31)

Apesar do fácil acesso à cavidade oral, estes tumores malignos são geralmente detetados numa fase tardia do seu desenvolvimento. (32)

Aliando com a atual pandemia, são levantados dois problemas aquando do tratamento de pacientes oncológicos. Em primeiro lugar, os pacientes terem de abandonar as suas casas para se deslocar aos centros de tratamentos e possivelmente, exporem-se à infeção. Em segundo lugar, os próprios tratamentos podem predispor os pacientes a situações mais graves da COVID-19. (33)

Portanto, o diagnóstico e o tratamento precoce são os pilares para o cuidado de pacientes com cancro oral de forma a reduzir os resultados adversos.

Para estabelecer um diagnóstico o mais correto possível, o profissional deve realizar o exame intra e extraoral, assim como exames complementares de diagnóstico. Como clínico, o médico dentista é responsável por reconhecer e detetar alterações precoces e lesões suspeitas, durante a rotina da prática clínica. Este deve ser, também, capaz de reconhecer alterações pré-malignas na mucosa oral.

1.5. Importância de um diagnóstico precoce

A progressão dos cancros é muito difícil de prever devido à variação na velocidade de crescimento e agressividade de tumores individuais. Os fatores que afetam a sobrevivência incluem o local da lesão, o tamanho da lesão no

momento do diagnóstico, o seu grau de diferenciação, o envolvimento de linfonodos regionais e a presença de metástases à distância. (34)

As taxas de sobrevivência para o cancro oral são muito baixas, aproximadamente 50% no geral, e não melhoraram significativamente nas últimas décadas, apesar dos avanços nas intervenções terapêuticas. (30)

No entanto, a deteção do cancro num estadio inicial é considerada o meio mais eficaz de reduzir as taxas de mortalidade e morbidade desta patologia. (30)

Foi demonstrado que o prognóstico para pacientes com cancro oral tratados precocemente apresenta taxas de 80% de sobrevida e a qualidade de vida é muito superior. (35)

O carcinoma inicial da cavidade oral pode permanecer indolor até que haja ulceração. No entanto, alguns pacientes não procuram consulta até o desenvolvimento de dor intensa e persistente. (36)

Devido ao cenário de pandemia em que nos encontramos, e à obrigatoriedade de distanciamento social, as oportunidades de triagem da cavidade oral podem ser significativamente prejudicadas.

Desta forma, o diagnóstico de lesões malignas e / ou potencialmente malignas podem ser adiadas, o que leva a um diagnóstico perdido ou, na melhor das hipóteses, a um diagnóstico tardio. (37)

Por causa da variabilidade dos sinais e sintomas entre os pacientes com cancro oral, um excelente julgamento clínico e ampla experiência não impedem erros de diagnóstico. (36)

É fundamental a implementação de diretrizes para priorizar situações de urgência. (37) Neste sentido, o Sistema Nacional de Saúde, salienta a importância de garantir e adaptar a abordagem clínica para os grupos mais vulneráveis como é o caso dos doentes oncológicos. Estes pacientes apresentam a sua capacidade imunológica alterada e poderão estar em risco de complicações mais graves.

As medidas de prevenção e controlo implementadas baseiam-se no isolamento das unidades de saúde a doentes oncológicos em relação aos cuidados a doentes não oncológicos, reforçando o rastreio da infeção por COVID-19. Deve ser realizada uma reorganização dos serviços de maneira a permitir uma diminuição no deslocamento dos pacientes oncológicos, com recurso à teleconsulta e telemonitorização.

Finalmente em casos em que seja necessário o deslocamento, o transporte dos doentes deve ser feito de forma a garantir a prevenção da infecção por SARS-CoV-2. (38)

Embora os tratamentos oncológicos acarretem alguns riscos associados, esses mesmos riscos devem ser considerados à luz da magnitude dos potenciais benefícios, o impacto do tempo de espera e prioridades a nível de evolução da doença. (33)

1.6. Telemedicina

De acordo com a *American Telemedicine Association*, a telemedicina inclui um conjunto de meios para melhorar a prestação de cuidados de saúde pública, educação e apoio em saúde, usando tecnologias de informação e telecomunicações. (39) Ou seja, o termo é usado para representar uma interação digital médico-paciente em tempo real com o objetivo de descongestionamento dos centros hospitalares. Esta nova modalidade no ramo da saúde contempla várias vantagens tal como a assistência a pacientes crónicos e idosos, em que a sua deslocação é mais difícil. Também torna possível a discussão de casos clínicos entre profissionais de saúde que não se apresentem no mesmo local. A telemedicina tornou-se fundamental para a promoção de saúde e, principalmente, para a prevenção e troca de informações no diagnóstico e tratamento de doenças.

Com base na literatura, a primeira estruturação conceitual para a implementação da telemedicina foi feita em 2015. (40) Esta estrutura incluía tele-especialização, monitoramento de pacientes e teleconsulta para triagem de casos isolados. Estas plataformas podem ser usadas para coordenar tratamentos multidisciplinares. (41)

Esta mesma estrutura foi atualizada para a prestação de serviços de saúde durante a pandemia (Figura 3).

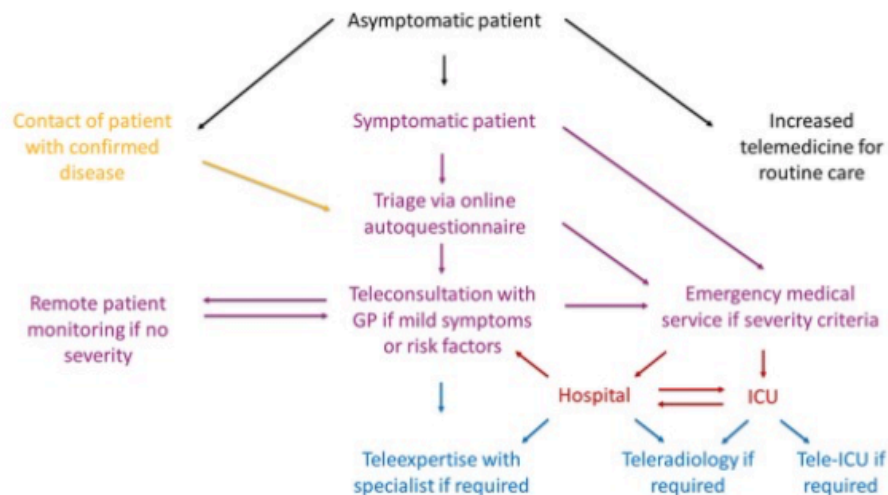


Figura 3: Conceito estrutural de telemedicina aplicada na Covid-19 (42)

Foi realizada uma experiência no *NYU Langone Health (NYULH)*, que consiste num grande sistema de saúde em Nova York e que engloba 4 hospitais e mais de 500 locais de tratamento ambulatorio.

Sobre um período de aproximadamente 6 semanas, houve cerca de 144.940 consultas de telemedicina realizadas envolvendo 115.789 pacientes. A equipa virtual de atendimento conduziu cerca de 16.545 consultas relacionadas com COVID-19. (43)

Desta maneira podemos, especificar este domínio da telessaúde para a teleoncologia (Figura 4) que pode fornecer uma ponte para o tratamento, quando os pacientes não conseguem chegar aos centros de oncologia.

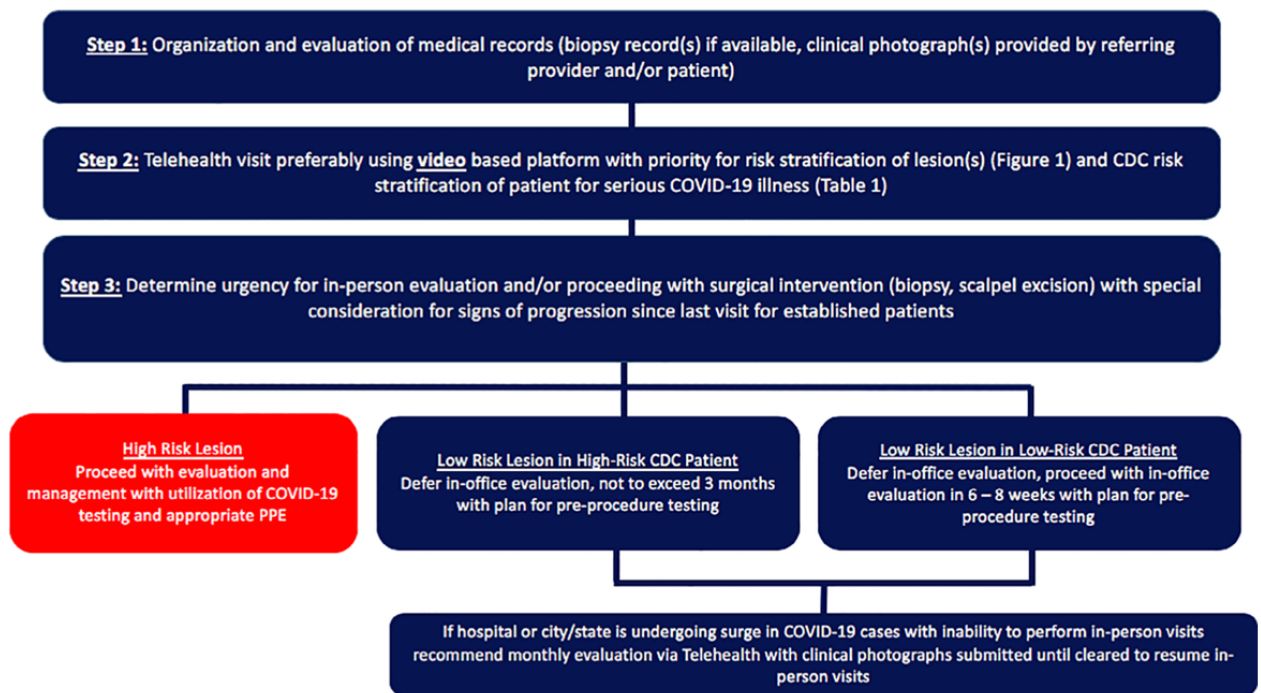


Figura 4: Gerenciamento para a avaliação e diagnóstico de novos pacientes com lesões orais potencialmente malignas durante a pandemia COVID-19(44)

Exemplos de aplicações de teleoncologia bem-sucedidas incluem supervisão de quimioterapia remota e gestão de sintomas e cuidados paliativos. Com os acessórios adequados, a única limitação do exame virtual é a palpação.

Esta nova plataforma tecnológica possibilita um atendimento multidisciplinar que oriente e ofereça tanto apoio diagnóstico como terapêutico aos pacientes. Permite armazenar e encaminhar dados clínicos como imagens e vídeos, para serem interpretados posteriormente. (45)

Ressalvar, contudo, que a abordagem dos pacientes com cancro deve ser fortemente individualizada e baseada na gravidade da doença.

Nesta situação de pandemia, uma abordagem multidisciplinar para a gestão de pacientes oncológicos deve ser melhorada de forma a dar mais prioridade a quem desta necessita. (46)

1.7 Objetivos da revisão sistemática

A presente revisão tem como objetivo geral avaliar o impacto da pandemia COVID-19 na deteção precoce do cancro oral.

Aliado a este objetivo, temos outros objetivos secundários que são discutir abordagens para minimizar os riscos do diagnóstico tardio, como é o caso do recurso à telemedicina.

Finalmente, pretende-se perceber se o confinamento e o stress resultante do mesmo está associado ao aumento de fatores de risco relacionados com o cancro oral, nomeadamente hábitos tabágicos.

Desta forma, procederemos à pesquisa e análise de todos os artigos científicos em diversas bases de dados de referência.

MATERIAIS E MÉTODOS

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão sistemática é considerada um estudo com o melhor nível de evidência científica, que tem por objetivo reunir estudos semelhantes, avaliando de forma crítica e imparcial a metodologia. (47) Além disso, é um estudo que avalia a qualidade dos artigos, extraindo os dados e sumarizando os resultados. Desta forma permite que haja uma redução de viés através da utilização de métodos criteriosamente eleitos para realização de uma pesquisa bibliográfica o mais inclusiva possível. (48)

Existem alguns critérios fundamentais que uma revisão sistemática tem de respeitar: ser objetiva, transparente e replicável, sendo que é um processo que inclui uma pesquisa rigorosa para encontrar todos os potenciais artigos relevantes que abordem a questão de pesquisa, nas várias bases de dados. (48).

A revisão sistemática tem por base os princípios descritos por *Cochrane Database of Systematic Reviews* (47), tendo sido seguidos os passos recomendados:

- 1 – Formulação do problema;
- 2 – Localização e seleção dos estudos;
- 3 – Avaliação crítica dos estudos;
- 4 – Triagem de dados;
- 5 – Análise e síntese dos dados;
- 6 – Interpretação dos resultados;
- 7 – Aperfeiçoamento e utilização da revisão.

A revisão sistemática inicia-se com a elaboração da questão PICO. Uma formulação do problema bem realizada e uma estratégia de pesquisa rigorosa aumentam a eficácia da revisão sistemática.

A seguir é realizada uma ampla busca da literatura com o objetivo de se identificar estudos que abordem a questão de pesquisa, bem como uma apresentação sistemática e uma síntese das características e resultados dessa procura. Implica ter critérios de seleção de estudos, isto é critérios de inclusão e

exclusão definidos explicitamente, para evitar o viés e permitir avaliar aos resultados e conclusões dos mesmos. (47)

Fazer uma adequada documentação da estratégia de pesquisa é fundamental para a realização de uma correta revisão sistemática e para a replicabilidade da mesma.

No presente estudo foram seguidas a diretrizes facultadas pelo *PRISMA* (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) quer na elaboração da pesquisa bibliográfica, quer na seleção dos estudos a incluir nesta revisão sistemática. (49)

Para facilitar a apresentação dos artigos incluídos na revisão sistemática, deve ser feito um fluxograma que identifique o número de artigos remanescentes em cada etapa. Os dados extraídos têm de ser resumidos para tirar conclusões válidas e lógicas. A síntese envolve a recolha, combinação e resumo dos resultados dos estudos individuais incluídos na revisão sistemática. (48)

2.1. Formulação do problema

A revisão sistemática será conduzida com base na questão de investigação definida pelo formato PICO, onde serão discriminados os critérios de elegibilidade segundo os participantes, a questão a ser investigada, as comparações que serão feitas e o outcome esperado (Tabela 1).

Assim, a questão PICO orientadora da presente revisão sistemática é: Qual o impacto da COVID-19 no diagnóstico precoce do cancro oral?

Tabela 1: Formulação da questão do estudo de acordo com o método PICO

Questão PICO	
Participantes	População geral
Intervenção	Avaliação do impacto do COVID-19 no diagnóstico precoce do cancro oral
Comparação	Não aplicável
Outcomes	Influência da pandemia no diagnóstico precoce do cancro oral, fatores de risco associados e papel da telemedicina

2.2. Seleção dos estudos

No sentido de identificar os termos mais frequentemente utilizados nos artigos científicos da temática em estudo, realizou-se uma revisão aleatória no motor de busca Google, de modo a identificar as palavras-chave preliminares do estudo. Dessa revisão resultaram as seguintes palavras-chave: “Oral Cancer”, “Oral Cancer Diagnosis”, “Oral Cancer Screening”, “Covid-19”, “Coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “Virtual Diagnosis”, “Telemedicine” e “Delay”. Posteriormente foi confirmado se as palavras-chave identificadas constituíam descritores MeSH, na plataforma MeSH Browser, tendo sido obtidos os seguintes resultados: “Mouth Neoplasm”, “Coronavírus”, “Telemedicine”, “Early Diagnosis”, “Screening”. Para a construção da equação de pesquisa foram também considerados os termos de texto livre “Oral Cancer”, “Covid-19”, “SARS-CoV-2”, “Virtual Diagnosis” e “Delay” que surgem na literatura específica da temática em questão.

2.3. Critérios de Inclusão e Exclusão

Com o objetivo de encontrar os resultados necessários, tendo em conta a questão efetuada, estabeleceram-se critérios de inclusão e exclusão para limitar os resultados obtidos aos verdadeiramente relevantes para a realização da presente revisão sistemática (Tabela 2).

Tabela 2: Critérios de inclusão e exclusão para o estudo proposto

Critérios de seleção	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Participantes	População geral	
Intervenções	Estudos que avaliem o impacto da Covid-19 no diagnóstico precoce do cancro oral	Estudos que avaliem o impacto do Covid-19 nouro tipo de cancros
Comparações	Não aplicável	
Outcomes	Estudos que discutam impactos da pandemia no diagnóstico precoce do cancro oral	Estudos que avaliem o impacto do Covid-19 somente no tratamento do cancro oral
Desenho de estudo	Ensaio controlados aleatórios, estudo de coorte prospetivo e retrospectivo, ensaio clínico randomizado, estudos observacionais e estudos quase-experimentais	Revisões sistemáticas e meta-análises

Data	Estudos compreendidos entre 2020-2021	Estudos anteriores a 2020
Língua	Português, inglês e espanhol	Outras línguas

2.4. Estratégia de busca de estudos

Para a identificação de estudos relevantes com os critérios definidos, realizaram-se pesquisas que incluíram os estudos que datam de 2020- 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, recorrendo às seguintes bases de dados digitais:

Cochrane (base COVID-19), LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science. Foram utilizados os termos previamente citados, conjugados com os operadores booleanos da seguinte forma:

(Oral Cancer OR Mouth Neoplasm [MeSH Terms]) AND (Covid-19 OR Coronavírus [MeSH Terms] OR SARS-CoV-2) AND (Early Diagnosis [MeSH Terms] OR Screening OR Delay OR Telemedicine [MeSH Terms] OR Virtual Diagnosis)

Tabela 3:Estudos que foram identificados a partir da introdução dos descritores

Motor de busca científica	Descritores	Limitadores	Resultados
<i>Cochrane COVID-19</i>	(Oral Cancer OR Mouth Neoplasm); (Early Diagnosis OR Screening OR Delay OR Telemedicine OR Virtual Diagnosis)	2020-2021	1
<i>LILACS</i>	(Oral Cancer OR Mouth Neoplasm [MeSH Terms]) AND (Covid-19 OR Coronavírus [MeSH Terms] OR SARS-CoV-2) AND (Early Diagnosis [MeSH Terms] OR Screening OR Delay OR Telemedicine [MeSH Terms] OR Virtual Diagnosis)	2020-2021	2
<i>Pubmed</i>	(Oral Cancer OR Mouth Neoplasm [MeSH Terms]) AND (Covid-19 OR Coronavírus [MeSH Terms] OR SARS-CoV-	2020-2021; Português, Inglês e Espanhol;	90

	2) AND (Early Diagnosis [MeSH Terms] OR Screening OR Delay OR Telemedicine [MeSH Terms] OR Virtual Diagnosis)	Humans	
Scopus	(Oral Cancer OR Mouth Neoplasm [MeSH Terms]) AND (Covid-19 OR Coronavírus [MeSH Terms] OR SARS-CoV-2) AND (Early Diagnosis [MeSH Terms] OR Screening OR Delay OR Telemedicine [MeSH Terms] OR Virtual Diagnosis)	2020-2021	2
Web Of Science (Base Medline)	(Oral Cancer OR Mouth Neoplasm [MeSH Terms]) AND (Covid-19 OR Coronavírus [MeSH Terms] OR SARS-CoV-2) AND (Early Diagnosis [MeSH Terms] OR Screening OR Delay OR Telemedicine [MeSH Terms] OR Virtual Diagnosis)	2020-2021	21

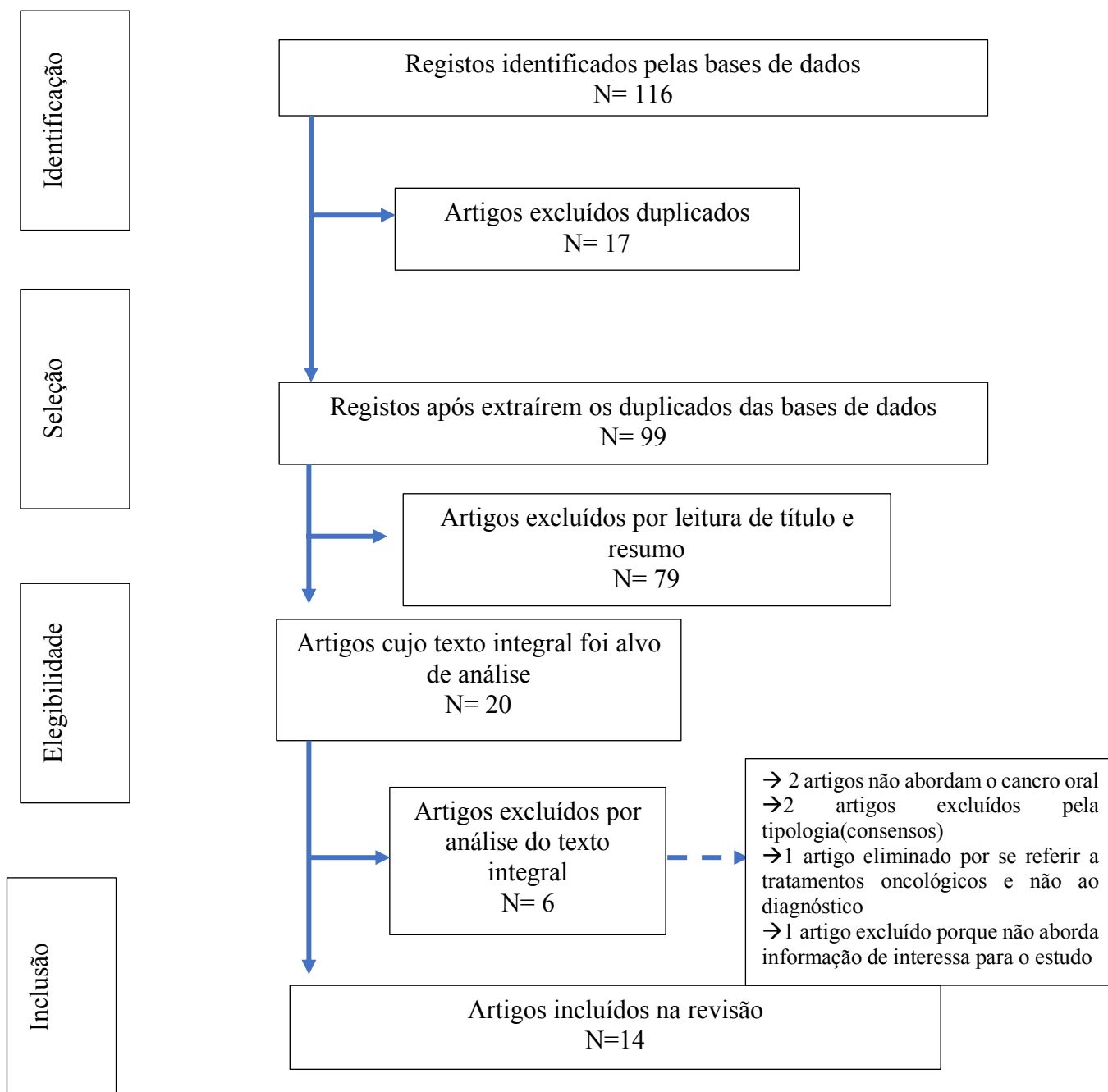
Da pesquisa nas bases de dados, resultou a identificação de 116 artigos. Assim, numa primeira fase foram removidos os estudos que estavam duplicados nas bases de dados (n= 17).

Após análise dos artigos através dos seus títulos e resumos resultaram para elegibilidade 20 artigos que posteriormente, após leitura de texto integral foram reduzidos a 14 artigos.

Na figura 1 é possível observar o fluxograma PRISMA referente às 4 etapas de seleção dos artigos: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão (Figura5).

Para a seleção dos artigos pelo título e resumo, foi realizada a concordância, que teve o resultado de 90%, entre os investigadores(L.A. e P.C.).

Figura 5:Diagrama com o processo de seleção de estudos (PRISMA)



É importante salientar que a presente revisão sistemática foi registada na base de dados PROSPERO, com o código CRD42021242104 de forma a validar a qualidade dos resultados e minimizar o risco de revisões duplicadas.

A etapa seguinte consiste num resumo narrativo onde se descrevem os objetivos ou finalidades dos artigos incluídos no *corpus* de análise, conceitos adotados e resultados relacionados com a questão de partida da revisão.

RESULTADOS

3.RESULTADOS

Na tabela 4 estão descritos todos os artigos incluídos nesta revisão sistemática. Informações como autor, ano, país e objetivos dos mesmos estão presentes na tabela.

Tabela 4:Resumo das características gerais dos artigos selecionados

Código	Título	Autor	País /Ano	Objetivo
A01	The outbreak of Novel Coronavirus disease (COVID-19) caused a worrying delay in the diagnosis of oral cancer in north-west Italy: The Turin Metropolitan Area experience	Arduino PG <i>et al.</i>	Itália 2020	Analisar a existência atraso no diagnóstico do cancro oral e de que maneira se fez a avaliação dos pacientes em tempos de pandemia
A02	Considerations in the evaluation and management of oral potentially malignant disorders during the COVID-19 pandemic	Shanti RM <i>et al.</i>	2020	Analisar a avaliação de lesões orais potencialmente malignas de forma presencial versus por telessaúde segundo o risco individual
A03	Impact of COVID-19 on the early detection of oral cancer: A special emphasis on high risk populations.	Al-Maweri AS <i>et al.</i>	2020	Analisar das consequências da Covid-19 no possível atraso no diagnóstico
A04	Virtual assistance in oral medicine for prioritizing oral cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic	Lopes MA <i>et al.</i>	Brasil 2020	Avaliar o papel da telemedicina durante a pandemia Covid-19
A05	The impact of the COVID-19 pandemic on oral biopsies in the Brazilian National Health System	Da Cunha AR <i>et al.</i>	Brasil 2020	Observar a diminuição e atraso dos diagnósticos e biopsias realizadas em tempo de pandemia
A06	Delays in the diagnosis of oral cancer due to the quarantine of COVID-19 in Cordoba, Argentina	Gilligan G <i>et al.</i>	Argentina 2020	Determinar o impacto do lockdown no acompanhamento de doenças orais potencialmente malignas
A07	Integration of telemedicine into the public health response to COVID-19 must include dentists	Maret D <i>et al.</i>	2020	Avaliar a inclusão da assistência virtual como ferramenta de diagnóstico para os médicos dentistas
A08	COVID-19 and the risk of delayed diagnosis of oral cancer	Clariel I <i>et al.</i>	Israel 2020	Avaliar o impacto do fecho dos consultórios durante a pandemia na deteção precoce do cancro oral e discutir abordagens para minimizar o risco do diagnóstico tardio.
A09	Oral cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic in an oral pathology laboratory in Rio de Janeiro, Brazil.	Abrantes TC <i>et al.</i>	Brasil 2020	Explorar a diminuição das taxas de diagnóstico e suspensão de biópsias durante a Covid-19

A10	Implementation of Early Detection Services for Cancer in India During COVID-19 Pandemic	Khanna D <i>et al.</i>	India 2020	Implementação de protocolos para diminuir o atraso no diagnóstico durante a pandemia
A11	Challenges in the early diagnosis of oral cancer in rural populations in Peru during the COVID-19 pandemic.	Chumpitaz-Cerrate V <i>et al</i>	Peru 2021	Avaliar as limitações da avaliação de lesões da cavidade oral em populações rurais durante a pandemia
A12	Modalities to restrain the progression of oral potentially malignant diseases and oral squamous cell carcinoma in COVID-19 pandemic	Hande A <i>et al.</i>	2020	Analisar modalidades na prevenção e detecção precoce de lesões potencialmente malignas
A13	Could we benefit from oral self-examination during the COVID-19 pandemic?	Motta ACF <i>et al.</i>	2020	Avaliar a eficácia do auto-exame oral em tempos de pandemia
A14	Covid-19 pandemic: A new contributing factor to diagnostic and treatment delay in oral cancer patients.	Varela-Centelles P <i>et al.</i>	2020	Analisar modelos teóricos que facilitem a avaliação e favoreçam o diagnóstico precoce de lesões orais.

Foram analisadas diferentes variáveis (tanto quantitativamente como qualitativamente) e os resultados obtidos estão presentes nas tabelas 5 e 6:

- percentagem de diagnósticos;
- diferença de diagnósticos face ao ano anterior;
- alteração do número de consultas;
- percentagem do aumento do estadió aquando do diagnóstico;
- percentagem de biópsias realizadas;
- repercussões clínicas.

Como podemos observar nas tabelas, os efeitos das limitações na prática clínica foram sentidos, principalmente na deteção precoce de lesões potencialmente malignas. De facto, o gerenciamento dos meios humanos e económicos para o combate à COVID-19, apresentou um impacto significativo no diagnóstico destas lesões.

Tabela 5: Alterações quantitativas das variáveis em estudo em período pandémico

Estadio Diagnóstico (%)	Diagnósticos (%)	≠ de diagnósticos face ao ano anterior(n)	Biópsias (%)	Alteração nº Consultas (%)	Repercussões Clínicas (%)
A08 75-80 avançado	A05 ↓ 89 displasias ↓44 CCE	A01 ↓ 39	A01 =	A01 ↓95	A09 ↑ 4,2 malignidade
A10 ↓60 taxa sobrevivência	A09 ↓51,5	A05 ↓ 467 ↓ 194CCE	A04 ↓ NA	A05 ↓53,2	
		A09 ↓ 18	A05 ↓68,8 ↓63,3-75,6 (dependente da região)		

CCE: Carcinoma de Células Escamosas

A pandemia influenciou, de igual forma, o acesso aos cuidados de saúde, seja pelo medo que a população tinha de contágio pelo SARS-CoV-2 seja pela sobrecarga dos centros hospitalares, resultando em tempos de espera alargados e diagnósticos atrasados.

Tabela 6: Alterações qualitativas das variáveis em estudo em período pandémico

Impacto Diagnóstico		Consequências estadio e malignidade		Repercussões Clínicas	
A01 A05 A06 A08 A10 A11	+ atraso no diagnóstico de lesões Causas: <ul style="list-style-type: none"> • Restrições aplicadas pelo governos • Incapacidade de deslocamento dos paciente 	A01 A03	Pior Prognóstico ↑ mortalidade	A01	Sem adiamento em exames considerados fundamentais para o diagnóstico como por exemplo as biópsias
A02 A03 A07 A12	Suspensão dos serviços eletivos Causa: <ul style="list-style-type: none"> • Aerolização 	A04 A05 A06 A12 A14	Diagnóstico + avançado ↑ estadio +agressividade e das lesões	A02	Tendência para atraso nos tratamentos
A04	Adiamento consultas Causa: <ul style="list-style-type: none"> • risco de contágio COVID-19 • Poupança de recursos económicos 	A09 A10	↑malignidade das lesões diagnosticadas ↓ taxa de sobrevivência	A04 A05 A06 A09 A14	↓ oportunidade diagnóstico das lesões

Os Gráficos 1 e 2 dizem respeito às variáveis estudadas, referidas anteriormente

Gráfico 1: Variações Percentuais das variáveis em estudo em período pandémico

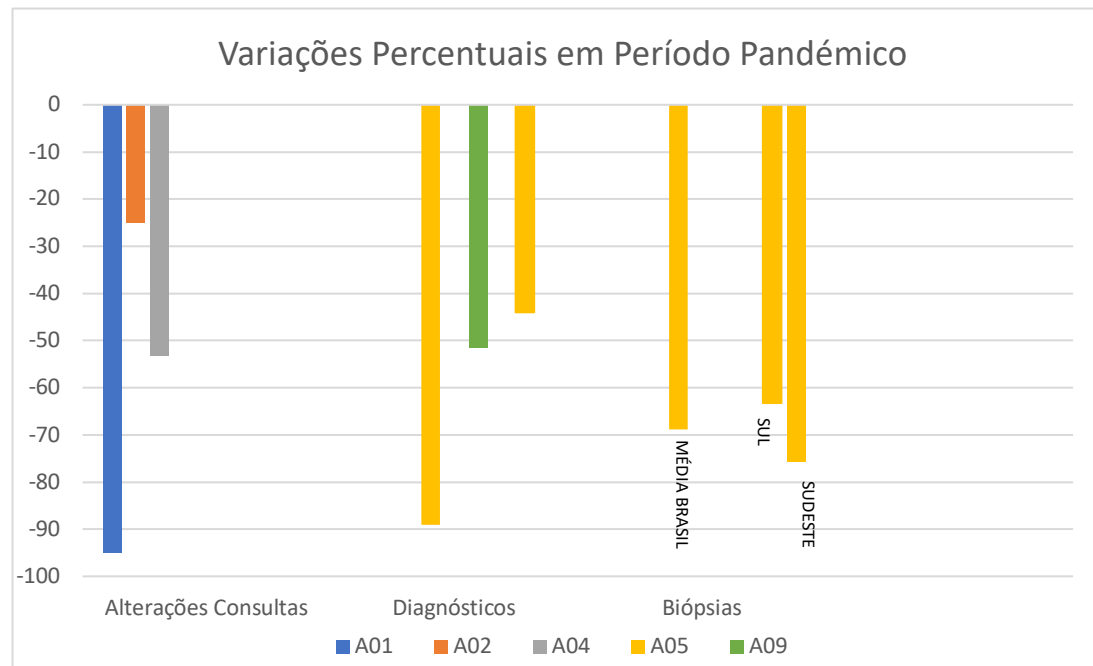
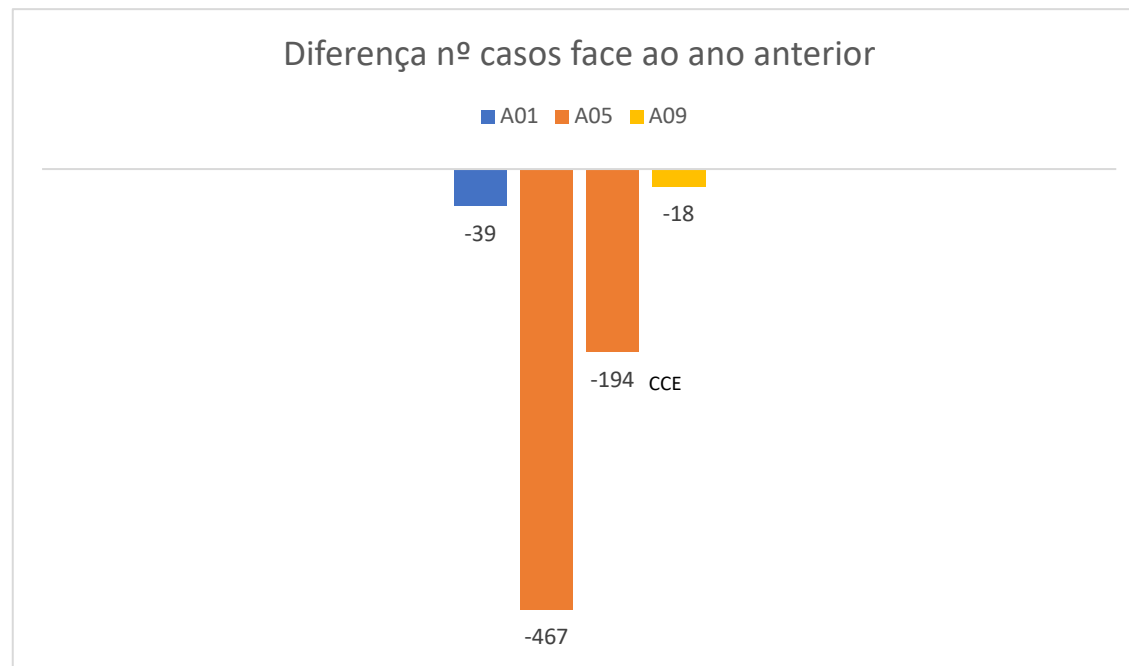


Gráfico 2: Diferença no número de diagnósticos face ao ano anterior(2019-2020)



CCE: Carcinoma de Células Escamosas

Na tabela 7 estão apresentadas as principais conclusões da influência da aplicação da telemedicina em período pandémico. Também são resumidos os fatores que limitaram o número de casos diagnosticados e os fatores de risco associados ao paciente.

Tabela 7:Tabela qualitativa do uso da telemedicina para diagnóstico precoce de lesões potencialmente malignas

Código	Fatores condicionantes/justificativos do número de diagnósticos perdidos	Fatores de risco associados ao paciente	Influência da telemedicina	Plataformas /Protocolos criados
A01	Apenas eram feitas consultas de urgência	Restrição deslocamentos	NA	NA
A02	Aerossóis envolvidos	NA	+ Telemedicina- muito eficaz para lesões visíveis; Limitada para lesões em locais como o vestibulo mandibular e pavimento da boca.	São usadas como a BlueJeans e a Doximity como plataformas de vídeo para melhor apreciação das lesões Criado um protocolo de avaliação para novos pacientes com lesões potencialmente malignas
A03	Fecho das clínicas com exceção de urgências; Risco de infecção causada pela aerolização	Expectável de maior presença de fatores de risco como o consumo tabaco	+ Permite realizar <i>follow-ups</i> , entrevistas, exame clínica e aconselhamento ao paciente	NA
A04	Poupança de recursos para não haver colapso dos serviços de saúde	NA	+ Importante para zonas remotas onde os serviços de saúde estão a falhar no diagnóstico e tratamento; Contribui com a redução de visitas aos centros hospitalares e preserva recursos	NA

A06	Deslocamentos Fecho das clínicas	Confinamento induz a hábitos deletérios	+ Ajudou a gerenciar os casos que eram passíveis do uso de telemedicina e os que tinham de se deslocar a centros hospitalares	NA
A07	Risco de infeção médico-paciente	NA	+ Permite que os casos sejam avaliados por vários profissionais que se encontrem em locais distintos DV: dependem da qualidade de vídeos e fotografias	NA
A10	NA	Tempo de viagem	+ Minimiza a exposição à infeção covid-19 tanto para o paciente como para a equipa médica DV: nem sempre os recursos estão disponíveis	NA
A11	Distância casa-hospital; Pobreza, analfabetismo; Acesso limitado a recursos médicos	NA	+ Acesso à internet nem sempre é conseguido	NA
A12	Risco de infeção por aerossóis levou ao fecho de clínicas dentárias	Previsível aumento de consumo de álcool e tabaco	+ Medidas digitais têm aplicação limitada em zonas rurais; permite dividir os pacientes em grupos e avaliar quem necessita ou não de se deslocar	Programa que faça a análise dos <i>status</i> do registo clínico do hospital e que divida os pacientes em 3 grupos para possível identificação de novos casos de cancro oral

A13	NA	NA	+ Avaliação do paciente e o diagnóstico de condições potencialmente malignas	Desenvolvimento de uma plataforma computacional, a ESPIM, que inclui todos os dados coletados e é possível fazer um planeamento remoto
A14	Reorganização e priorização dos serviços; diminuição de consultas de serviços primários	NA	É feita uma triagem via telefone	NA

DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

A presente dissertação, apresenta uma abordagem da influência da COVID-19 no diagnóstico precoce de cancro oral numa perspetiva mundial, embora ao longo do trabalho sejam feitas especificações relativas a alguns países.

Os resultados avaliados encontram-se condicionados por alguns fatores que enumero de seguida.

Um primeiro, que se prende com a relativamente curta existência desta pandemia que, se nos reportarmos ao seu epicentro (Novembro 2019 em Wuhan, China) tem uma existência máxima de 18 a 20 meses.

Na realidade, a última grande pandemia com carácter de globalidade comparável a esta causada pelo Sars-Cov-2 foi a denominada Gripe Espanhola em 1918.

Em segundo lugar, contextualizar que existiu um número muito significativo de doenças que sofreram um atraso tanto no seu diagnóstico como no tratamento.

O cancro oral é somente uma delas. Seguramente, se fossemos analisar as consequências desta atual pandemia no diagnóstico precoce de outra doença seja ela do foro oncológico ou não, muito provavelmente chegaríamos a conclusões muito similares.

Assim, de acordo com os resultados apresentados nas tabelas das alterações percentuais em período pandémico, verificamos uma unanimidade nos múltiplos artigos referenciados, demonstrando inequivocamente, a existência de uma tendência para um atraso no diagnóstico precoce do cancro oral devido à pandemia COVID-19.

Esta análise foi efetuada sustentando-se em várias variáveis (percentagem de diagnósticos, diferença de diagnósticos face ao ano anterior, alteração do número de consultas, percentagem do aumento do estadió aquando do diagnóstico, percentagem de biópsias realizadas e repercussões clínicas) que foram estudadas e que serão descritas seguidamente.

Há uma tendência clara para um aumento da evolução da doença(estadió) e da malignidade de lesões orais causado por um atraso no diagnóstico das mesmas. (50, 52)

Consequentemente, este atraso poderá diminuir substancialmente a qualidade de vida destes pacientes, uma vez que o diagnóstico precoce e a prevenção são a chave para a diminuição da morbidade e mortalidade da doença.

Cerca de 75-80% dos pacientes apresenta um aumento do estadio(estadio 3-4) no momento do diagnóstico, com um aumento de 4,2% de malignidade. (50-51) Estas consequências conduzem a uma diminuição de 60% da taxa de sobrevivência. (52)

Os diagnósticos, em fase pandémica, diminuíram cerca de 89% para displasias e 44% para carcinomas de células escamosas. (53)

Abrantes TC *et al.*, observaram que o número total de casos diagnosticados de cancro oral diminuiu cerca de 51,5% comparado com o mesmo período de 2019(últimos 6 meses), onde foram diagnosticados 1,121 casos, dos quais 118 eram tumores malignos. (54)

Verificou-se que, em apenas 3 meses, houve cerca de 467 diagnósticos de lesões potencialmente malignas e 194 diagnósticos de carcinomas de células escamosas orais que não foram realizados. (53)

Arduino *et al.* constataram uma diminuição de 39 casos diagnosticados face ao ano anterior. Também Abrantes TC *et al.*, corroboraram esta redução no seu estudo, que apresenta uma redução de 18 diagnósticos clínicos no mesmo período temporal.

O cancro oral, embora tenha uma taxa de incidência baixa, é dos cancros com a maior taxa de mortalidade e portanto, esta descida alarmante de diagnóstico precoce para menos de 50% do habitualmente diagnosticado vai exigir seguramente, mesmo em situação pré pandémica e pandémica, uma maior atenção por parte dos médicos dentistas.

O adiamento do diagnóstico e do número de consultas é influenciado por vários fatores, quer a nível dos centros hospitalares (pela falta de disponibilidade para realizar consultas), quer devido às limitações de deslocação e receios de contágio associados ao paciente.

Ao nível das clínicas/centros hospitalares temos, por exemplo, o risco de infeção por coronavírus, o fecho das clínicas e a poupança de recursos tanto ao nível financeiro como a nível de disponibilidade de material. Quanto aos

pacientes temos o tempo de viagem e o receio de serem infetados com COVID-19. (55)

As oportunidades de diagnóstico precoce também foram severamente prejudicadas pela alteração / diminuição do número de consultas (55-56) o que conduziu a uma dificuldade na acessibilidade à primeira consulta, bem como a exames de diagnóstico e de *follow-up*.

Os doentes originários das zonas rurais que mesmo em situação pré pandémica e pandémica, têm o acesso aos centros hospitalares bastante dificultado, continuam a ser os mais afetados tanto pela pandemia, como também pelo baixo nível de informação sobre prevenção e identificação destas lesões. (57)

Um dos fatores mais condicionantes da redução de diagnósticos precoces foi a diminuição de consultas que também sofreu uma descida preocupante. Foi constatada uma redução de 95% da prestação de cuidados dentários (55), assim como um decréscimo de 53,2% nas consultas de Medicina Oral. Esta comparação é válida para um período das primeiras seis semanas versus as últimas seis semanas antes da quarentena realizada no Brasil. (53)

A elevada produção de aerossóis, durante os procedimentos médico-dentários, facilita o risco de contágio por COVID-19 que os médicos dentistas incorrem. Tal facto contribuiu significativamente a redução do número de consultas.(54, 56, 58-60)

Também as restrições governamentais, que obrigaram ao confinamento dos cidadãos conduziram ao fecho de um número significativo das clínicas de medicina dentária. (54, 60-62) Estas restrições passam pelo período de isolamento obrigatório, pela diminuição dos deslocamentos dos pacientes aos centros hospitalares e pela redução do número de consultas nos serviços primários onde apenas foram realizadas consultas de urgência, permitindo assim uma maior afetação dos recursos hospitalares existentes aos pacientes COVID. (53-55, 62)

Verificou-se que existiu uma suspensão dos serviços eletivos, na qual apenas consultas de carácter urgente foram realizadas. Segundo Arduino *et al.* e Maweri *et al.*, não houve diminuição do número de biópsias, uma vez que estas foram considerados exames de carácter urgente. No entanto, e contrariamente,

ao que foi observado por estes autores, Cunha *et al.*, observaram uma diminuição alarmante no número de biópsias realizadas em tempo de pandemia.

No Brasil, houve uma descida média de 68,8% no registo de biópsias realizadas, com especial relevo na diminuição para a região do Sudeste com cerca de 75,6% por comparação com a região Sul, onde a diminuição foi ligeiramente abaixo da média com 63,3%. Estes valores corroboram o explicitado por Lopes *et al.*, que também demonstraram uma descida da percentagem de biópsias, pelo que podemos verificar um cenário particularmente negativo para o controlo de lesões potencialmente malignas. (53)

Os pacientes também apresentam fatores associados que levam ao aumento do risco de aparecimento de lesões potencialmente malignas, tais como o maior consumo de álcool e tabaco. (54, 60, 61) Como foi referido na introdução do presente estudo, o consumo de tabaco é considerado a principal causa do cancro oral.

Quando associado ao consumo imoderado de álcool, o risco de cancro oral é 5 a 9 vezes maior. (26)

É portanto, expectável que, devido ao stress e à ansiedade que a pandemia aportou à população, haja um aumento dos consumo de tabaco e/ou álcool.

Consequentemente será muito positivo um procedimento educacional, no sentido dos pacientes mudarem este tipo de comportamentos prejudiciais e que são considerados fatores de risco para o desenvolvimento do cancro oral.

Se os pacientes estiverem devidamente alertados para estes comportamentos de risco, poderemos melhorar tanto a deteção atempada como até mesmo reduzir as ocorrências desta doença.

A consulta de rotina, até hoje, é considerada um dos procedimentos mais seguros para descartar a existência de lesões malignas ou potencialmente malignas. (55) Desta forma, podemos confirmar, que ao existir o adiamento deste tipo de consultas, vários diagnósticos foram negligenciados, levando a possíveis agravamentos de lesões.

A telemedicina foi um dos grandes pilares neste tempo de pandemia para que este diagnóstico não fosse tão prejudicado.

Esta plataforma digital teve um impacto extremamente positivo, principalmente para áreas onde as estruturas hospitalares estavam em sobrecarga e não podiam dispensar recursos. (58) Possibilitou, também, a realização de avaliações e *follow-ups* de lesões de pacientes que não se conseguiam deslocar. (54, 56)

Foi de igual modo possível realizar uma triagem dos casos que eram passíveis de serem examinados por telemedicina e os que tinham de se deslocar a centros hospitalares. (60, 61)

O autoexame é um procedimento muito importante, que deve ser divulgado às populações uma vez que possibilita detetar estas lesões antecipadamente.

Embora seja útil para vários tipos de lesões, a telemedicina tem algumas limitações de uso. Uma das limitações prende-se com o facto de não ser possível avaliar a textura, os limites absolutos da lesão e a presença de um componente endofítico. Também lesões em locais como o vestíbulo mandibular, a gengiva mandibular ou o pavimento da boca são difíceis de serem avaliadas. (56)

Outra limitação é a que depende da qualidade do vídeo e das fotografias enviadas pelos pacientes bem como a dificuldade de acesso às redes *Wi-Fi*, principalmente em locais mais rurais. (52, 57, 59 -60)

Apesar do avanço tecnológico, ainda há zonas rurais que não têm acesso à internet, o que cria uma barreira ao acesso à saúde e a informações essenciais. Estas zonas, frequentemente enfrentam desafios específicos, como centros de saúde com poucos recursos, acesso limitado a serviços de saúde, aumento da pobreza, analfabetismo e problemas de acessibilidade da população.

Motivado pelo amplo uso da telemedicina, foram criadas outras plataformas como a Bluejeans e a Doximity, que são bases de vídeos para uma melhor apreciação das lesões enviadas pelos pacientes. (56)

Também foi desenvolvida uma plataforma computacional, a ESPIM, que inclui todos os dados reunidos do paciente e possibilita fazer um planeamento remoto do diagnóstico e plano de tratamento. (63)

Hande *et al.*, referem que deve ser feita uma análise do *status* do registo clínico do hospital, em que os pacientes devem ser divididos em 3 grupos para possível identificação de novos casos de cancro oral. Um grupo que inclui pacientes portadores de hábitos de risco, outro com pacientes com registo clínico

/histológico de lesões potencialmente malignas e finalmente outro de pacientes com histórico de carcinoma de células escamosas. O diagnóstico e plano de tratamento deve ser planejado e devem ser realizadas consultas de *follow up* para o primeiro e segundo grupo. (60)

Em conclusão, podemos afirmar que a telemedicina contribuiu significativamente para a redução de consultas presenciais nas clínicas e hospitais, tornando-se uma alternativa para quem não se podia deslocar. Permitiu diminuir o impacto negativo dos adiamentos das consultas que os pacientes sentiram, servindo de complemento às consultas presenciais. (59) (61)

Não obstante, devido ao maior tempo passado em casa pelas populações, é normal que estas recorram à internet, frequentemente, para verem as suas dúvidas esclarecidas. O problema reside na existência de muita informação *online* que nem sempre é fidedigna e também é influenciado pelo pobre conhecimento que os pacientes têm.

Desta forma, é necessário que haja uma educação em relação ao cancro oral e lesões potencialmente malignas, aos seus sinais, sintomatologia e fatores de risco. (54)

Este atraso previsível no diagnóstico acarreta para o paciente consequências tanto ao nível da morbilidade como da mortalidade. (56)

De facto, o momento do diagnóstico precoce é o fator mais crítico relacionado com a sobrevivência dos pacientes. (53)

É fundamental que os recursos sejam gerenciados da melhor forma para mitigar potenciais efeitos negativos e para que as condições sistemáticas dos pacientes não sejam colocadas em segundo plano, principalmente em pacientes de alto risco. (56)

Uma das maneiras de diminuir o tempo de atraso do diagnóstico é existir uma integração da telemedicina nos serviços hospitalares e clínicas de Medicina Dentária como forma de complemento às consultas presenciais e exames, que não devem ser descurados. (59)

Embora ainda não haja literatura suficiente para discutir com certeza o impacto a longo prazo da pandemia no diagnóstico de lesões potencialmente malignas, deve-se estratificar os pacientes individualmente segundo o seu risco, focando sempre na segurança e gestão da doença. (56)

A pandemia pode ser usada como instigador para criar ou reforçar protocolos para evitar adiamentos de consultas e exames permitindo um ambiente seguro, tanto para pacientes como para médicos, de maneira que se possa evitar tratamentos mais agressivos para o paciente que alterem as suas funções básicas.

É importante reiterar a importância da implementação de programas de detecção precoce do cancro oral e a promoção de programas de educação da população, para que seja possível a diminuição destas percentagens analisadas em situação pós pandémica, para que os pacientes portadores deste tipo de lesões sejam priorizados e lhes seja assegurado o mais rápido possível, um diagnóstico e tratamento apropriado.

Limitações

A principal limitação deste estudo, prende-se com o facto de a monografia apresentar uma temática recente, com cerca de 1 ano de existência e portanto, os estudos incluídos, não apresentam alto nível científico.

É necessário, em investigações futuras, englobar estudos com maior significado científico para que se consiga tirar conclusões mais fidedignas.

Outra limitação encontrada é que as variáveis em estudo dos artigos incluídos são muito amplas, o que desta forma, influencia a extração e posterior comparação de dados.

Assim, os resultados da presente revisão devem ser interpretados à luz das limitações apresentadas. Devido à importância da temática em estudo, mantém-se a necessidade de desenvolvimento de futuras linhas de investigação que envolvam estudos de maior evidência científica.

CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permitiu dar resposta à questão de investigação, validando que a pandemia COVID-19 conduziu a um impacto negativo na deteção precoce do cancro oral.

- Houve um impacto negativo, em especial nos pacientes oncológicos, que viram as suas consultas e tratamentos negligenciados.
- Ocorreu uma diminuição no número de biópsias realizadas e consequentemente, no número de casos diagnosticados de cancro oral/lesões potencialmente malignas
- Verificou-se um aumento do estadio e malignidade, levando a tratamentos mais agressivos e prognósticos potencialmente reservados diagnosticados.
- A telemedicina foi, é e será uma ferramenta eficaz em tempos de pandemia uma vez que permitiu a redução do número de visitas e deslocamentos aos centros hospitalares, descongestionando os mesmos

As diminuições observadas, embora falemos de tendenciosidades, apresentam implicações tanto para os pacientes como para os respetivos médicos que, no futuro, serão confrontados com decisões mais difíceis em relação à saúde dos pacientes e possíveis tratamentos a realizar.

É fundamental, intervir nos fatores que influenciam no atraso do diagnóstico, sejam eles relativos ao paciente ou ao profissional de saúde, uma vez que a demora e a incapacidade no reconhecimento dos sinais e sintomas representa um dos principais motivos para a evolução de lesões potencialmente malignas.

O médico dentista é o profissional que mais contacta com a cavidade oral e portanto, deve estar capacitado para o reconhecimento das alterações pré-malignas. Este deve demonstrar aos pacientes a importância do autoexame, uma vez que se trata de um procedimento simples e eficaz para a deteção precoce do cancro oral.

É imperativo, assegurar a continuidade dos procedimentos para que os pacientes oncológicos não tenham complicações acrescidas, proporcionando o tratamento adequado no tempo correto.

BIBLIOGRAFIA

6. BIBLIOGRAFIA

1. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;1–6.
2. Wibawa T. COVID-19 vaccine research and development: ethical issues. *Trop Med Int Heal.* 2021;26(1):14–9.
3. OMS. Perguntas e respostas sobre as vacinas contra a doença por coronavírus (COVID-19). 2021.
4. Yang Y, Shang W, Rao X. Facing the COVID-19 outbreak: What should we know and what could we do? *J Med Virol.* 2020;92(6):536–7.
5. Brennan G, Kitzman JO, Rothenburg S, Shendure J, Geballe AP. Adaptive Gene Amplification As an Intermediate Step in the Expansion of Virus Host Range. *PLoS Pathog.* 2014;10(3)
6. World Health Organization. WHO Coronavirus(COVID-19) Dashboard. 2020.
7. Vellas C, Delobel P, De Souto Barreto P, Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Heal Aging.* 2020;24(7):685–91.
8. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335–7.
9. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–92.
10. Abebe EC, Dejenie TA, Shiferaw MY, Malik T. The newly emerged COVID-19 disease: A systemic review. *Virology J.* 2020;17(1):1–8.
11. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382(10):970–1.
12. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–90.
13. Esakandari H, Nabi-afjadi M, Fakkari-afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online.* 2020;22(19):1–10.

14. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* . 2020;12(1):1–5.
15. SC Sarode, GS Sarode, N Sengupta, N Kumar Sharma, S Patil. Biological behavior of oral squamous cell carcinoma in the background of novel corona virus infection. *Oral Oncol*. 2020;(110):19–21.
16. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–7.
17. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):95–103.
18. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J Clin Med*. 2020;9(4):967.
19. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577–82.
20. Nanshan Chen , Min Zhou , Xuan Dong , Jieming Qu , Fengyun Gong , Yang Han , Yang Qiu , Jingli Wang , Ying Liu , Yuan Wei , Jia'an Xia , Ting Yu , Xinxin Zhang LZ. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
21. Mamede R, Pereira M, Simões A. Portugal : Uma análise rápida do impacto da COVID-19 na economia e no mercado de trabalho. *Organ Int do Trab*. 2020;
22. DGS - Direção Geral da Saúde. Norma 019/2020 - COVID-19 : Estratégia Nacional de Testes para SARS-CoV-2. Direção Geral da Saúde [Internet]. 2020:1–14. Available from: https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/11/Norma_019_2020_act_06_11_2020.pdf
23. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2008;45(4–5):309–16.

24. Ghantous Y, Yaffi V, Abu-Elnaaj I. Oral cavity cancer: epidemiology and early diagnosis. *Refuat Hapeh Vehashinayim* (1993). 2015;32(3):55—63, 71.
25. Monteiro L.S. et al. Oral cancer awareness and knowledge among residentes in the Oporto city, Portugal. *J Investig Clin Dent*. 2015;0(3):1–11.
26. Petti S e Scully C. The association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancro mortality. *Oral Oncol*. 2005;41(8):828–34.
27. Sciubba JJ. Oral Cancer. *Am J Clin Dermatol*. 2001;132(2):239–51.
28. Speight PM, Morgan PR. The natural history and pathology of oral cancer and precancer. *Community Dent Health*. 1993;10(Suppl 1):31–41.
29. Kasper, D., Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Star. 2015
30. Epstein JB, Zhang L, Rosin M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc*. 2002;68(10):617–21.
31. Yanik EL, Katki HA, Silverberg MJ, Manos MM, Engels EA CA. Leukoplakia, Oral Cavity Cancer Risk, and Cancer Survival in the U.S. Elderly. *Cancer Prev Res*. 2015;8(9):857–63.
32. Silverman S. e col. Oral and Pharyngeal cancer control and early detection. *J Canc Educ*. 2010;(25):279–81.
33. Hanna TP, Evans GA, Booth CM. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(5):268–70.
34. Cooke BED, Tapper-Jones L. Recognition of oral cancer. Causes of delay. *Br Dent J*. 1997;3(142):96–8.
35. Silverman S. Oral Cancer. *Semin Dermatol*. 1994;13(2):132–7.
36. Silverman S. Early diagnosis of oral cancer. *Cancer*. 1988;62(1 S):1796–9.
37. Moujaess E, Kourie HR, Ghosn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence. *Crit REV Oncol Hematol*. 2020;150:102972–102972.
38. Freitas M da GG de. Norma 009-2020 Reconfiguração da Rede de Cuidados em Oncologia. *Diário da República*. 2020;009/2020:1–7.

39. American Telemedicine Association. Telemedicine: a brief overview, congressional Telehealth briefing. Washington, DC. 1999;
40. Partha Sarathi Nandi IOAKMPDOLFHSSMGCSKB. Telemedicine: Potential applications in epidemic situations. *Eur Res Telemedicine/La Rech Eur en Télémédecine*. 2015;(4):95–8.
41. Coldebella B, Armfield NR, Bambling M, Hansen J, Edirippulige S. The use of telemedicine for delivering healthcare to bariatric surgery patients: A literature review. *J Telemed Telecare*. 2018;24(10):651–60.
42. Ohannessian R., Duong T, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):1–4.
43. Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: Evidence from the field. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(7):1132–5.
44. Shanti RM, Stoopler ET, Weinstein GS, Newman JG, Cannady SB, Rajasekaran K, et al. Considerations in the evaluation and management of oral potentially malignant disorders during the COVID-19 pandemic. *Head Neck*. 2020;42(7):1497–502.
45. Sirintrapun SJ, Lopez AM. Telemedicine in Cancer Care. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018;(38):540–5.
46. Crispo A, Montagnese C, Perri F, Grimaldi M, Bimonte S, Augustin LS, et al. COVID-19 Emergency and Post-Emergency in Italian Cancer Patients: How Can Patients Be Assisted? *Front Oncol*. 2020;10(1571):1–5.
47. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1*. Cochrane. 2020;
48. Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Med Port*. 2019;32(3):227–35.
49. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006–12.
50. Ianculovici C, Kaplan I, Kleinman S, Zadik Y. Guest Editorial: COVID-19 and the risk of delayed diagnosis of oral cancer. *Quintessence Int* . 2020;51(10):785–6.

51. Abrantes TC, Bezerra KT, Silva CN, Costa LC, Cabral MG, Agostini M, et al. Oral cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic in an oral pathology laboratory in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral dis.* 2020;
52. Khanna D, Khargekar NC, Khanna AK. Implementation of Early Detection Services for Cancer in India During COVID-19 Pandemic. *Cancer Control.* 2020;27(1):1–4.
53. da Cunha AR, Antunes JLF, Martins MD, Petti S, Hugo FN. The impact of the COVID-19 pandemic on oral biopsies in the Brazilian National Health System. *Oral Dis.* 2020;0–3.
54. Al-Maweri SA, Halboub E, Warnakulasuriya S. Impact of COVID-19 on the early detection of oral cancer: A special emphasis on high risk populations. *Oral Oncol.* 2020;106:104760.
55. Arduino PG, Conrotto D, Broccoletti R. The outbreak of Novel Coronavirus disease (COVID-19) caused a worrying delay in the diagnosis of oral cancer in north-west Italy: The Turin Metropolitan Area experience. *Oral dis.* 2020;
56. Shanti RM, Stoopler ET, Weinstein GS, Newman JG, Cannady SB, Rajasekaran K, et al. Considerations in the evaluation and management of oral potentially malignant disorders during the COVID-19 pandemic. *Head Neck.* 2020;42(7):1497–502.
57. Chumpitaz-Cerrate V, Chávez-Rimache L, Rodriguez-Flores A. Challenges in the early diagnosis of oral cancer in rural populations in Peru during the COVID-19 pandemic. *Oral Oncol.* 2021:1–2.
58. Lopes MA, Santos-Silva AR, Vargas PA, Kowalski LP. Virtual assistance in oral medicine for prioritizing oral cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;130(1):127–8.
59. Maret D, Peters OA, Vaysse F, Vigaros E. Integration of telemedicine into the public health response to COVID-19 must include dentists. *Int Endod J.* 2020;53(6):880–1.
60. Hande A, Sonone A, Gadbail A, Gawande M, Patil S, Sharma P. Modalities to restrain the progression of oral potentially malignant diseases and oral squamous cell carcinoma in COVID-19 pandemic. 2020:2020–2.
61. Gilligan G, Lazos J, Piemonte E, Criado E, Pánico R. Delays in the

- diagnosis of oral cancer due to the quarantine of COVID-19 in Córdoba, Argentina. *Spec Care Dent.* 2020;40(6):618–20.
62. Varela-Centelles P, Seoane J, Bilbao A, Seoane-Romero J. Covid-19 pandemic: A new contributing factor to diagnostic and treatment delay in oral cancer patients. 2020:2020–2.
 63. Motta ACF, Rodrigues KR da H. Could we benefit from oral self-examination during the COVID-19 pandemic? *Oral Oncol.* 2020;107:104840.
 64. Patel, S., Shah, J. (2005). TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity, *A Cancer Journal for Clinicians*,55(4), pp. 242-258.

ANEXO

Anexo1. Registo na base PROSPERO

ID	Title	Status	Last edited
CRD42021242104	Impact of the COVID-19 pandemic on early diagnosis of oral cancer: a systematic review based on current evidence	Registered	29/03/2021 