



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
ALINY ESMERALDINO SOUZA DE CARVALHO

LEUCOPLASIA E SUAS PARTICULARIDADES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Tubarão
2023

ALINY ESMERALDINO SOUZA DE CARVALHO

**LEUCOPLASIA E SUAS PARTICULARIDADES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Odontologia da Universidade do
Sul de Santa Catarina como requisito parcial à
obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Janaina Salomon Ghizoni, Dra.

Tubarão
2023

ALINY ESMERALDINO SOUZA DE CARVALHO

**LEUCOPLASIA E SUAS PARTICULARIDADES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Cirurgiã-Dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia da Universidade do Sul de Santa Catarina.

Tubarão, 13 de junho de 2023.

Professora e orientadora Janaina Salomon Ghizoni, Dra.
Universidade do Sul de Santa Catarina

Prof. Marcelo Tomás de Oliveira, Dr.
Universidade do Sul de Santa Catarina

Prof. Sandra Teixeira Bittencourt, MSc.
Universidade do Sul de Santa Catarina

Davi, a vida ao teu lado é muito mais leve e bonita... És meu AMOR, meu marido, companheiro e amigo... Obrigada por sonhar comigo esse sonho!!! Maria, és nossa maior benção... Ser tua mãe é minha missão mais especial... Te amo minha luz do sol!!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS, que é o caminho, a verdade e a vida. É Ele quem dá sentido a tudo... Gratidão, meu Pai, por sermos teus filhos amados...

Davi e Maria, vocês são a minha vida!!!

À minha mãe, sempre presente, que me ensinou sobre amar, ter fé e sonhar... A meu pai que me mostrou a importância de olhar verdadeiramente o outro...

À minha amiga e irmã Gabriela Zumblick: obrigada por enxergar meu melhor. E a todos os meus amigos queridos... Quem tem amigos, tem tudo!!!

À professora Janaína, que aceitou ser minha orientadora lá no início de tudo. Ao professor Marcelo, pessoa que eu sempre tive a certeza de que estaria nessa banca. À professora Sandra, à professora Gláucia e a todos os outros professores que compartilharam seu conhecimento e experiência, pessoas que eu admiro e respeito de todo o coração!!!

Aos alunos que me estenderam a mão, aos que se tornaram amigos, às meninas da Clínica e a todos que tornam a Odontologia possível e incrível!!! Polly e Lari, obrigada por serem tão generosas... Vocês valem ouro e eu não canso de dizer isso...

Viver é um presente e sou extremamente grata por todo o caminho que me trouxe até aqui e me permitiu celebrar esse momento!!!

“Não se perturbe o vosso coração, tendes fé em Deus, tende fé em mim também...”

(JESUS – Jo, 14)

RESUMO

A Leucoplasia Oral é uma placa ou mancha branca, potencialmente maligna, não removível por raspagem e que não pode ser caracterizada como nenhuma outra lesão. Apresenta características clínicas variadas e seu aspecto histopatológico é essencial para a definição do diagnóstico definitivo. Assim, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as Leucoplasias Orais, a fim de coletar e revisar informações que possam nortear a conduta frente à identificação dessas lesões, conscientizando também leitores e Cirurgiões-Dentistas sobre a importância da anamnese, exame clínico detalhado e diagnóstico precoce. Para isso, foram utilizadas as bases de dados PubMed, LILACS, *Web of Science*, *Science Direct* e SciELO, além de buscas em livros consagrados na literatura. Foram selecionados trabalhos em português e inglês, publicados a partir de 2000. Os resultados mostraram que a Leucoplasia Oral é uma das lesões pré-cancerizáveis mais comuns na cavidade bucal. O grau de displasia epitelial obtido a partir do tecido biopsiado é considerado um marcador padrão ouro tanto para o diagnóstico definitivo, quanto para a identificação das chances de transformação maligna da lesão. Estudos vêm sendo realizados para observar outros indicadores de malignização que possam ser associados ao resultado da biópsia. Concluiu-se, assim, que como o câncer bucal é um problema público de saúde e por vezes só é detectado em fases mais avançadas, saber identificar as lesões que o precedem é essencial para o diagnóstico, tratamento e bom prognóstico dos pacientes. Conhecer a Leucoplasia Oral e suas particularidades é fundamental para nortear o trabalho dos Cirurgiões-Dentistas na detecção precoce de alterações morfológicas que podem levar a uma neoplasia maligna.

Palavras-chave: Leucoplasia, Leucoplasia oral, Leucoplasia verrucosa proliferativa.

ABSTRACT

Oral leukoplakia is a potentially malignant white plaque or spot that can't be removed by scraping and can't be characterized as any other lesion. It presents varied clinical characteristics and its histopathological aspect is essential for defining the definitive diagnosis. Thus, the present study aimed to carry out a literature review on Oral Leukoplakias, in order to collect and review information that may guide the conduct towards the identification of these lesions, also making readers and Dental Surgeons aware of the importance of anamnesis, examination detailed clinical and early diagnosis. For this, the PubMed, LILACS, Web of Science, Science Direct and SciELO databases were used, in addition to searches in well-known books in the literature. Studies in Portuguese and English, published from 2000 onwards, were selected. The results showed that Oral Leukoplakia is one of the most common precancerous lesions in the oral cavity. The degree of epithelial dysplasia obtained from the biopsy tissue is considered a gold standard marker both for the definitive diagnosis and for identifying the chances of malignant transformation of the lesion. Studies have been carried out to observe other indicators of malignancy that may be associated with the biopsy result. It was concluded, therefore, that as oral cancer is a public health problem and is sometimes only detected in more advanced stages, knowing how to identify the lesions that precede it is essential for the diagnosis, treatment and good prognosis of patients. Knowing Oral Leukoplakia and its particularities is essential to guide the work of Dental Surgeons towards the early detection of morphological changes that can lead to a malignant neoplasm.

Keywords: Leukoplakia, Oral leukoplakia, Proliferative verrucous leukoplakia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Formas clínicas da Leucoplasia Oral com variações em sua coloração.	19
Figura 2 – Esquema ilustrativo dos diversos aspectos clínicos da Leucoplasia Oral (homogênea e não homogênea) versus sua natureza morfológica.	23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Leucoplasia Oral: tipos, características clínicas e probabilidade de malignidade. 22

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3	METODOLOGIA.....	15
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
4.1	LEUCOPLASIA ORAL	16
4.2	LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA.....	17
4.3	LEUCOERITROPLASIA.....	18
4.4	TRATAMENTO E PROGNÓSTICO.....	19
4.5	CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS.....	21
4.6	RESULTADOS DE ESTUDOS	23
5	DISCUSSÃO	28
6	CONCLUSÃO.....	31
	REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Leucoplasia Oral é uma placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra lesão branca. O termo é clínico e o diagnóstico depende da exclusão de outras doenças que se apresentam da mesma forma (RAMOS et al., 2017).

A prevalência da Leucoplasia Oral aumenta em razão da idade, acometendo geralmente adultos acima dos 40 anos. Há predileção pelo gênero masculino (70%), exceto nas populações regionais onde as mulheres fumam mais. Nos últimos 50 anos houve uma pequena queda no número de homens afetados (NEVILLE et al., 2016; PARLATESCU et al., 2014).

Embora o termo se refira a uma placa branca aderida à mucosa, não sendo possível retirá-la por raspagem, a Leucoplasia Oral não possui um diagnóstico anatomopatológico específico e é considerada uma lesão pré-cancerizável devido às chances de malignização. Uma lesão pré-cancerizável é um tecido benigno, com alterações morfológicas, que possui mais chances de transformação maligna do que uma mucosa inalterada (RODRIGUES K. et al., 2018; TOMMASI, 2013).

A aparência clínica das lesões é diversa e pode se modificar com o tempo. Geralmente iniciam finas e planas, ou discretamente elevadas, brancas ou acinzentadas. As que sofrem modificações podem ficar mais espessas, esbranquiçadas, delimitadas e com rachaduras profundas. Algumas apresentam aumento de irregularidades e projeções afiadas, como é o caso da Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (RAMOS et al., 2017; NEVILLE et al., 2016).

A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa é uma variante mais rara e grave da Leucoplasia Oral. Uma forma de difícil diagnóstico e que apresenta alto risco de transformação entre as lesões potencialmente malignas. Em seu estágio inicial é muito difícil diferenciá-la da Leucoplasia Oral. Tem maior incidência no sexo feminino, em torno da sexta década de vida. Seu desenvolvimento é lento, mas com o tempo tornam-se mais verrucosas e acometem novos sítios, até a ocorrência de carcinomas (LANEL; LEMOS JÚNIOR, 2012).

Sabe-se que um alto número de casos de câncer de boca já apresenta metástase quando diagnosticados e isso vem destacar o quão importante é a identificação das lesões que o precedem. Há um grande espectro de manifestações clínicas e histológicas no que diz respeito às Leucoplasias. A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa é de difícil diagnóstico por não ser tão distinta da Leucoplasia Oral em seus estágios iniciais. A identificação, o acompanhamento, a realização de exames e o diagnóstico precoce é que tornarão possível o sucesso do tratamento e uma maior expectativa de vida (GIMENEZ, 2014).

Assim sendo, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as Leucoplasias Orais, a fim de coletar e revisar informações que possam nortear a conduta frente à identificação dessas lesões, conscientizando também leitores e Cirurgiões-Dentistas sobre a importância da anamnese, exame clínico detalhado e diagnóstico precoce.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura sobre as Leucoplasias Orais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conceituar as lesões de Leucoplasia Oral;
- Definir as características clínicas, etiologia, aspectos histológicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico das lesões de Leucoplasia Oral;
- Definir o diagnóstico diferencial dessas lesões, sobretudo em relação ao câncer bucal;
- Nortear a conduta dos Cirurgiões-Dentistas frente a essas lesões, a fim de melhorar o prognóstico e trazer uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

3 METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado no período de fevereiro de 2023 a maio de 2023 e consistiu em uma abordagem qualitativa a partir de uma revisão de literatura acerca das Leucoplasias Orais.

Para a execução do estudo, foram selecionados artigos científicos publicados nas bases de dados, *PubMed*, *LILACS*, *Web of Science*, *Science Direct* e *SciELO*. Também foram realizadas buscas em literatura cinzenta no *Google Acadêmico* e em livros consagrados na literatura. Foram utilizados os seguintes descritores em português: “Leucoplasia”, “Leucoplasia oral” e “Leucoplasia verrucosa proliferativa”. E em inglês: “*Leukoplakia*”, “*Oral leukoplakia*” e “*Proliferative verrucous leukoplakia*”. Foram selecionados trabalhos em português e em inglês, publicados a partir de 2000, que contemplassem o tema em questão.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 LEUCOPLASIA ORAL

A OMS (Organização Mundial de Saúde) fez a primeira definição de Leucoplasia Oral em 1978: placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como nenhuma outra doença. Desde então, algumas outras definições foram propostas para padronizar seu conceito e facilitar a troca e comunicação entre pesquisadores. Em 1984, na Primeira Conferência Internacional sobre Leucoplasia Oral, na Suécia, acrescentaram que ela não poderia ser associada com nenhum agente físico ou químico, exceto o tabaco. Em 1996, também na Suécia, no Simpósio Internacional de Uppsala, a descreveram como uma lesão predominantemente branca da mucosa oral que não poderia ser caracterizada como nenhuma outra doença. Em 1997 a OMS mudou o termo “doença” para “lesão” e em 2005 afirmou que não havia distinção entre Leucoplasia Oral e outras placas brancas. Em 2007, Warnakulasuryia, Johnson e Van der Wall, utilizaram o termo para identificar placas brancas de possível malignização excluindo outras doenças ou desordens que não possuem um maior risco para câncer (RAMOS et al., 2017; WARNAKULASURYIA; JOHNSON; VAN DER WAAL et al., 2007).

A Leucoplasia Oral é considerada uma lesão pré-cancerizável: alteração morfológica benigna de um tecido que tem um risco aumentando para se transformar numa neoplasia maligna. É a mais comum das lesões com potencial de malignização que pode ocorrer na cavidade bucal, 85%. A prevalência aumenta em razão da idade, acometendo normalmente adultos a partir dos 40 anos. A idade média das pessoas afetadas é de 60 anos, mas acima dos 70 a porcentagem pode subir significativamente. Há predileção pelo sexo masculino, com exceção das populações onde mulheres consomem mais cigarro que os homens. Houve uma pequena queda no número de homens afetados nas últimas cinco décadas (RODRIGUES K. et al., 2018; NEVILLE et al., 2016).

Os fatores etiológicos mais comumente relacionados são o tabaco, o álcool, a radiação ultravioleta, a *Candida* e o HPV, sendo o tabaco o fator mais frequentemente envolvido, já que existem maiores chances de encontrar lesões em grupo de fumantes do que de não-fumantes. Em pessoas que pararam de fumar pode-se inclusive observar o desaparecimento ou a diminuição no número de lesões. O álcool é um fator de risco independente, mas pode ter um efeito sinérgico com o tabaco em relação ao câncer bucal. A radiação ultravioleta é considerada causa de Leucoplasia quando em vermelhidão de lábio inferior, normalmente associada à

queilite actínica. Quanto à *Candida*, estudos observaram que são maiores as chances de transformação maligna das Leucoplasias infectadas pelo fungo, considerando-o um fator para a oncogênese. Os subtipos 16 e 18 do HPV têm sido vistos em algumas lesões de Leucoplasia Oral – esses subtipos também estão presentes no carcinoma de útero e no carcinoma de células escamosas oral de orofaringe. Mesmo sendo encontrado em células normais do epitélio oral, o subtipo 16 pode levar à displasia no epitélio escamoso, contudo, essa relação ainda não está totalmente clara (RAMOS et al., 2017; PARLATESCU et al., 2014).

As lesões em vermelhidão dos lábios, mucosa jugal e gengiva correspondem a 70% das áreas de predileção das Leucoplasias, mas 90% daquelas que indicam presença de displasia ou carcinoma se localizam na língua, assoalho de boca ou vermelhidão dos lábios. Apresentam uma aparência clínica com variados aspectos quanto à coloração, textura e espessura: placas brancas ou acinzentadas, planas ou ligeiramente elevadas. Estão firmemente aderidas ao epitélio e sua cor vem de uma camada de ceratina superficial e espessa, que parece branca quando molhada, ou de uma camada espinhosa que mascara o vermelho do tecido conjuntivo subjacente. Costumam ter bordas marcadas, mas misturam-se também à mucosa normal. As que apresentam modificações podem ter um aumento de tamanho e espessura, ficando mais esbranquiçadas, bem delimitadas e com fissuras profundas. Algumas têm aumento de irregularidades e projeções afiadas, como é o caso da Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, um tipo de Leucoplasia não homogênea. A Eritroleucoplasia também é uma Leucoplasia não homogênea, misturando áreas vermelhas e brancas (WARNAKULASURYIA, 2018; NEVILLE et al., 2016; TOMMASI, 2013).

4.2 LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA

A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, descrita pela primeira vez em 1985, é uma variante da Leucoplasia Oral. A OMS definiu-a como uma forma rara, distinta e de alto risco entre as lesões potencialmente malignas (LANEL; LEMOS JÚNIOR, 2012).

Esse tipo de Leucoplasia apresenta várias placas ceratóticas e projeções papilares que tendem a se espalhar lentamente e acometer vários lugares. Seu crescimento é persistente e sua aparência se torna exofítica e verrucosa. À medida que crescem, as lesões ficam muito parecidas com o Carcinoma Verrucoso, mas, posteriormente, tendem a se transformar no Carcinoma de Células Escamosas completamente desenvolvido – cerca de oito anos após o diagnóstico inicial da Leucoplasia Verrucosa Proliferativa. E, podem manter a mesma aparência clínica ao tornarem-se displásicas e invasivas. Algumas lesões apresentam placas vermelhas que se

chamam Eritroplasia. Em algumas áreas, as células epiteliais não conseguem mais produzir ceratina, então a lesão mistura áreas vermelhas e brancas. Essa mistura de áreas pode ser chamada de Leucoeritroplasia, Eritroleucoplasia ou Leucoplasia Salpicada. A biópsia dessa condição indica frequentemente displasia avançada (NEVILLE et al., 2016).

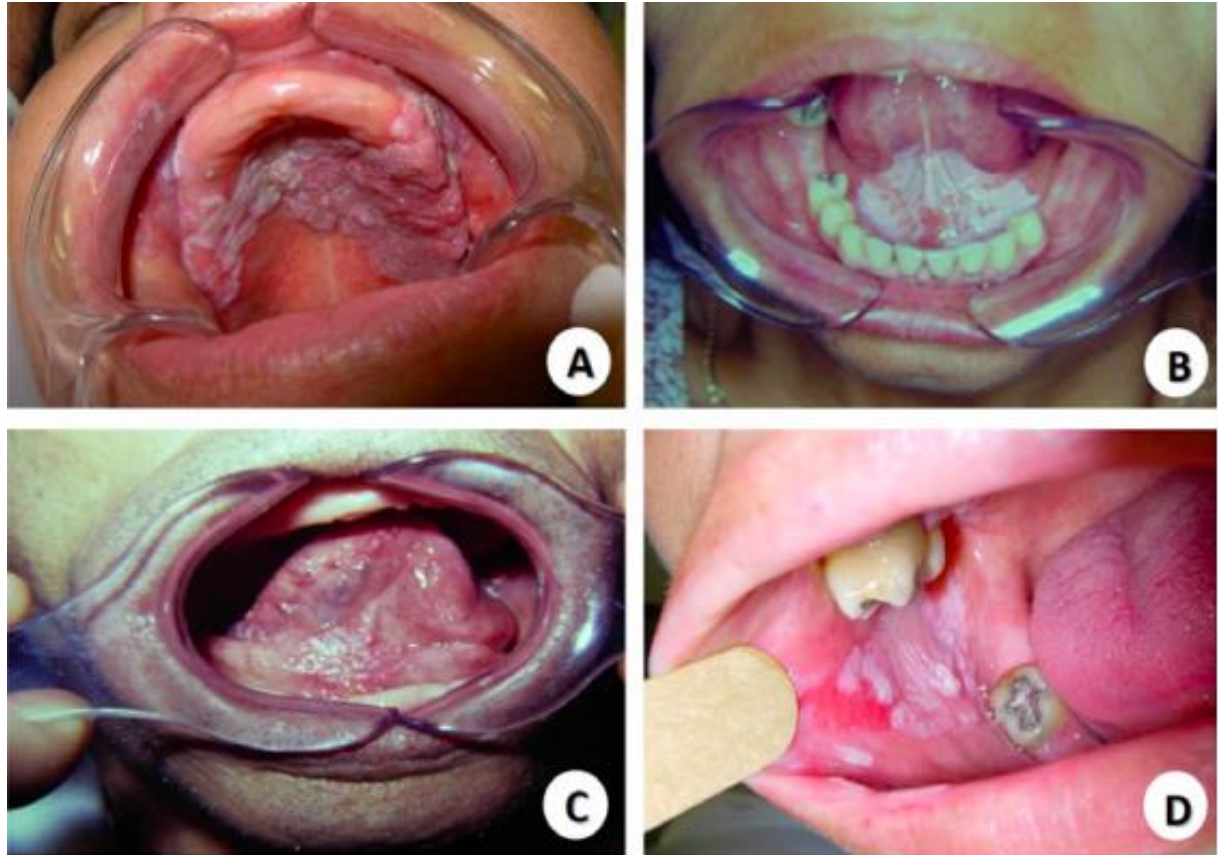
A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa tem predileção pelo sexo feminino. A média de idade dos pacientes gira em torno dos 60 anos. Correlações com o tabaco vêm sendo estudadas, mas os resultados não mostram associação entre ele e as lesões no que diz respeito ao surgimento, evolução e recidiva. Os locais mais acometidos são a região gengival e o rebordo alveolar, seguidos pela mucosa jugal e língua. Lesões em mucosa jugal são mais comuns em mulheres e na língua em pacientes do sexo masculino (GIMENEZ, 2014).

Quanto à etiologia, hipóteses de que o HPV influencia lesões malignas em potencial ou já estabelecidas vêm sendo discutidas. São observadas frequências diferentes e contraditórias de DNA de HPV na Leucoplasia Verrucosa Proliferativa. A *Candida albicans* é considerada uma provável infecção secundária. O vírus Epstein-Barr (EBV) foi detectado em apenas um estudo, o que não estabelece até o momento a relação com este microrganismo. O papel do cigarro ainda é desconhecido, já que as lesões são observadas em fumantes e não fumantes. A relação entre o álcool e a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa ainda não foi determinada (CAPELLA et al., 2017).

4.3 LEUCOERITROPLASIA

A Leucoeritroplasia, Eritroleucoplasia ou Leucoplasia Salpicada é um tipo de Leucoplasia não homogênea. As lesões possuem coloração vermelha e branca ou pontos brancos sobrepostos às áreas vermelhas e podem apresentar margens irregulares. Em alguns casos ela é sintomática e os pacientes sentem algum tipo de desconforto como formigamento e sensibilidade. Essa condição geralmente está associada à colonização por *Candida* na região. O diagnóstico histopatológico da Leucoeritroplasia pode trazer displasia epitelial, carcinoma *in situ* ou carcinoma invasivo. A porcentagem de pacientes que apresentam o resultado de carcinoma invasivo é preocupante (WARNAKULASURYIA, 2018; PARLATESCU et al., 2014; HOSNI et al., 2009).

Figura 1 – Formas clínicas da Leucoplasia Oral com variações em sua coloração.



Leucoplasia Verrucosa Proliferativa localizada em palato (A). Leucoplasia homogênea localizada em assoalho da cavidade oral (B). Leucoplasia associada com áreas vermelhas (eritroleucoplasia) localizada em assoalho da cavidade oral (C) e em mucosa jugal direita (D).

Fonte: Ramos et al. (2017).

4.4 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A detecção da Leucoplasia envolve a inspeção visual de toda a cavidade oral e a palpação dos linfonodos de cabeça e pescoço. A identificação clínica não é tão difícil quanto à tentativa de definição do risco de malignização e a realização da biópsia é um passo importante nessa definição. O uso de um marcador com azul de toluidina, que através de seu corante identifica DNA mitocondrial em células com atividade mitótica atípica, pode orientar na condução da coleta do espécime identificando lesões cancerígenas (RAMOS et al., 2017).

A biópsia com fragmento significativo é mandatória e a partir do tecido coletado se chega ao diagnóstico histopatológico definitivo. Esse tecido deve ser retirado de regiões clinicamente mais afetadas e, às vezes, faz-se necessária mais de uma biópsia quando são encontradas lesões grandes ou em diferentes pontos. Se o resultado do exame não mostra displasia, pode-se fazer o acompanhamento clínico a cada seis meses, sendo recomendada então uma nova biópsia, já

que existe a probabilidade de progressão da doença. Nos casos de displasia moderada ou grave é recomendada a remoção completa da lesão e o posterior acompanhamento de longa duração, que é de extrema importância. O procedimento de remoção poderá ser realizado através de excisão cirúrgica, eletrocautério, criocirurgia ou ablação a *laser*. A excisão permite a preservação do tecido para a análise histológica, já os outros métodos são indicados para limitar a morbidade relacionada ao procedimento (NEVILLE et al., 2016).

A excisão cirúrgica convencional tem como vantagens a experiência clínica, o controle da quantidade tecidual retirada e a obtenção de amostra significativa para o exame. O *laser* de dióxido de carbono (CO₂) pode ser utilizado em toda a lesão e em parte do tecido normal, além de facilitar a hemostasia após uma excisão convencional – o que representa uma das vantagens, juntamente com mínimo desconforto ao paciente e a opção de dispensar retalho. O comprometimento morfológico das bordas do tecido pelo efeito térmico do *laser* é uma desvantagem que prejudica a avaliação microscópica, além do alto custo do equipamento e sua manutenção. A criocirurgia é eficaz na destruição tecidual, uma vez que usa nitrogênio líquido em baixa temperatura. Todavia, a falta de controle na profundidade a ser atingida é um ponto negativo, pois pode retirar tecido demais ou em quantidade insuficiente. Atualmente, o *laser* apresenta melhores resultados do que a criocirurgia. O uso de alguns fármacos em tratamentos não-cirúrgicos pode ser indicado nos casos de pacientes com a saúde geral debilitada ou quando grandes estruturas são envolvidas. Mas, quando suspensos, esses fármacos – retinóides, betacarotenos, bleomicina e terapia fotodinâmica – estão relacionados a recidivas. A excisão cirúrgica permanece sendo o tratamento de escolha mais eficaz no que diz respeito à evolução das lesões (LOMBARDO et al., 2018).

Em cada fase clínica da Leucoplasia há um risco potencial de transformação maligna diferente. As avaliações clínicas continuam necessárias devido às chances de progressão e devem observar mudanças de tamanho e espessamento, bem como o surgimento de novas áreas. O potencial de malignização é maior nas lesões granulares ou verrucosas (4 a 15%) do que nas espessas e homogêneas (1 a 7%), assim como nas displasias intensas é maior (20 a 43%) do que nas moderadas (4 a 11%). A observação dos fatores etiológicos associados e a localização também são pontos a serem observados – lesões na região ventrolateral da língua e assoalho de boca exibem um grau de transformação entre 16 e 39%, sendo 47% em mulheres (LOMBARDO et al., 2018; NEVILLE et al., 2016).

Estudos vêm sendo realizados para determinar a expressão de biomarcadores na carcinogênese. A análise de ploidia de DNA é um deles, assim como o nível de expressão de marcadores moleculares presentes nas vias celulares. Esses indicadores podem ser importantes

aliados para o entendimento do comportamento e evolução clínica das lesões (CAPELLA et al., 2017).

4.5 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

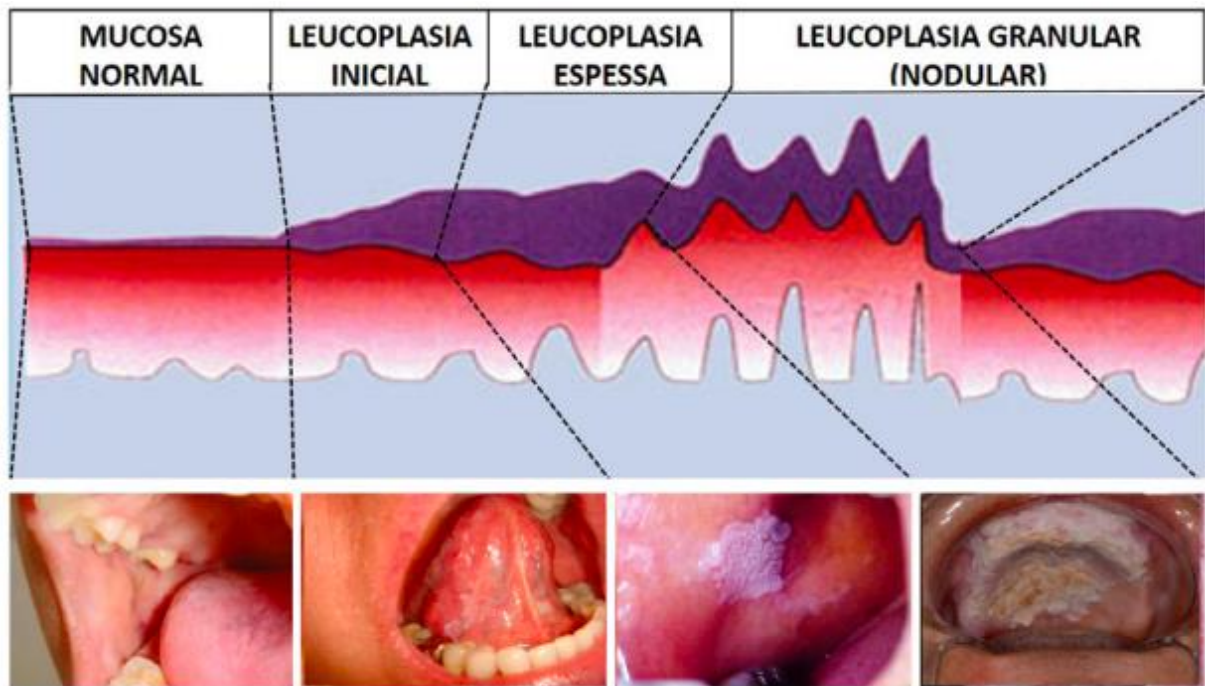
A Displasia Epitelial é uma alteração extremamente importante do ponto de vista de evolução da lesão, pois determina um comportamento biológico diferente. A presença e o grau de Displasia Epitelial são marcadores de padrão ouro para diagnosticar transformação maligna (SPERANDIO et al., 2022).

Sendo a Leucoplasia Oral uma lesão potencialmente maligna, relacionar seu aspecto clínico e microscópico é fundamental para o correto diagnóstico. O resultado histopatológico dessa condição apresenta resultados variados, mas duas características são extremamente importantes: a hiperkeratose e os diferentes graus de severidade da displasia. Assim podemos classificar as lesões em seis grupos: (I) hiperkeratose com ausência de displasia epitelial, (II) displasia epitelial leve, (III) displasia epitelial moderada, (IV) displasia epitelial severa, (V) carcinoma *in situ* e (VI) carcinoma invasivo. Na hiperkeratose observa-se uma camada de queratina mais espessa do que a que se encontra normalmente na região. Já nas displasias são observados os seguintes parâmetros: estratificação epitelial irregular, hiperplasia da camada basal, processos reticulares em forma de gota, aumento do número de figuras mitóticas, perda da polaridade das células basais, aumento da razão núcleo-citoplasma, polimorfismo e hiperclonismo nuclear, aumento do tamanho dos nucléolos, queratinização de células isoladas ou em grupo na camada celular espinhosa e redução da aderência intercelular. A presença de duas dessas características resulta em displasia leve, já a presença de duas a quatro indica displasia moderada. A displasia severa apresenta cinco ou mais dessas características. No carcinoma *in situ* todas as características celulares estão presentes, mas ainda não invadiram o tecido conjuntivo subjacente, enquanto no carcinoma invasivo o tecido subjacente sofreu invasão (RODRIGUES T. et al., 2000).

Quadro 1 – Leucoplasia: tipos, características clínicas e probabilidade de malignidade.

LEUCOPLASIA ORAL	LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA	LEUCOERITROPLASIA, ERITROLEUCOPLASIA OU LEUCOPLASIA SALPICADA
• Placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra lesão branca; • É aderida à mucosa, não sendo possível retirá-la por raspagem; • É uma lesão pré-cancerizável: um tecido benigno, com alterações morfológicas, que tem mais chance de transformação maligna do que uma mucosa inalterada; • Aparência clínica: placas brancas ou acinzentadas, planas ou ligeiramente elevadas; firmemente aderidas ao epitélio e sua cor vem de uma camada de ceratina superficial e espessa, que parece branca quando molhada, ou de uma camada espinhosa que mascara o vermelho do tecido conjuntivo subjacente; • Predileção pelo sexo masculino e taxa de incidência maior em razão da idade; • Localização: vermelhidão dos lábios, mucosa jugal e gengiva; • Localização de maior malignização: língua, vermelhidão dos lábios e assoalho de boca; • Fatores etiológicos: tabaco, álcool, radiação ultravioleta, Candida e HPV; • Biópsia: o resultado indica o grau de displasia e a condução do tratamento e prognóstico.	• Forma não homogênea da Leucoplasia; • Mais rara, grave e com alto índice de transformação maligna; • Placas brancas com projeções papilares; • Tem crescimento persistente, tornando-se exofítica e verrucosa; • Predileção pelo sexo feminino e taxa de incidência maior a partir dos 60 anos; • Localização: região gengival, rebordo alveolar, mucosa jugal e língua.	• Forma não homogênea da Leucoplasia; • Coloração vermelha e branca ou pontos brancos sobrepostos às áreas vermelhas com margens irregulares; • Sintomática (desconforto, formigamento e sensibilidade) em casos de lesões colonizadas por Candida; • A biópsia frequentemente indica Displasia avançada.

Figura 2 – Esquema ilustrativo dos diversos aspectos clínicos da Leucoplasia Oral (homogênea e não homogênea) *versus* sua natureza morfológica.



Fonte: Ramos et al. (2017).

4.6 RESULTADOS DE ESTUDOS

A Leucoplasia Oral é a lesão potencialmente maligna mais comum da cavidade bucal, com uma prevalência mundial relatada em 4,1%. Já a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa tem menor incidência, mas um maior risco de transformação (RODRIGUES K. et al., 2018; LANEL; LEMOS JÚNIOR, 2012; WARNAKULASURYIA; JOHNSON; VAN DER WAAL et al., 2007).

A OMS alerta sobre a importância da prevenção e detecção precoce de condições importantes para o controle do câncer bucal. Estima-se que 50% dos casos relatados já apresentam metástase no momento em que é feito o diagnóstico. Por isso a escolha de um tratamento adequado para uma lesão potencialmente maligna é fundamental no processo preventivo (RODRIGUES K. et al., 2018).

Estudos sobre características clínicas e histopatológicas, anomalias de DNA pré-transformação, frequência, prevalência, presença de biomarcadores e sistemas de classificação vêm sendo realizados. Muitos precisam de longos acompanhamentos, mas todos eles trazem informações relevantes para a prevenção, diagnóstico, tratamento e prognóstico da Leucoplasia

e suas particularidades (SPERANDIO et al., 2022; NASCIMENTO; BARROS; SOUZA, 2021; RODRIGUES K. et al., 2018; WARNALULASURIYA et al., 2011; KLANRIT et al., 2007).

Na Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, forma clínica e patológica mais agressiva da Leucoplasia Oral, podem ser observadas lesões de crescimento persistente e grandes chances de transformação maligna. O parecer definitivo geralmente vem após a realização de mais de uma biópsia, isso porque a investigação e o tratamento podem ser dificultados pela falta de critérios diagnósticos. No estudo realizado pelo Departamento de Patologia Oral no *Guy's Hospital* em Londres, de Klanrit et al. (2007), a detecção de aneuploidia de DNA foi considerada um importante marcador de transformação maligna na Leucoplasia Oral. Nessa análise, investigou-se se anomalias que antecedessem a transformação. Foram selecionadas lesões brancas idiopáticas e multifocais de longa duração que aumentaram de tamanho e desenvolveram uma superfície verrucosa ou nodular, podendo indicar transformação maligna e evolução para Carcinoma Escamoso. Seis pacientes que correspondiam a tais critérios clínicos e patológicos foram identificados. No espécime de cada paciente biopsiado foi realizada a análise de ploidia de DNA. Os casos controle eram diploides. As lesões em diferentes locais apresentaram diferentes ploidias. Entre os pacientes, cinco desenvolveram aneuploidia antes do diagnóstico de carcinoma. Se os resultados tivessem sido obtidos precocemente, a anomalia na ploidia já teria previsto a malignização em quatro casos, sendo que em um deles, mesmo sem um diagnóstico preciso, já havia suspeita de aneuploidia. Entre os anos de 1990 e 1999 esse mesmo Departamento registrou 16.182 solicitações de biópsia e 2.100 delas foram consideradas suspeitas de potencial maligno. Entre os seis indivíduos que participaram do estudo, a predileção foi pelo sexo feminino (5:1) e a média de idade acima dos 65,8 anos. Apenas um paciente relatou ser fumante e fazer uso de álcool. Os locais mais acometidos foram: rebordo alveolar e/ou gengiva (6:6), mucosa jugal (3:6), palato (3:6), língua (2:6) e sulco vestibular (2:6). A maioria dos pacientes já havia recebido tratamento, mas as lesões geralmente recidivavam. O curso clínico desses casos levou entre 12 e 25 anos e, em vários deles, a história da lesão iniciava antes da primeira biópsia feita pelo Departamento. Ainda assim, não havia registros.

Em um estudo realizado por Warnakulasuriya et al. (2011) na Clínica de Medicina Oral do *Guy's Hospital*, em Londres, pacientes diagnosticados através de biópsia com lesões potencialmente malignas foram acompanhados por um período de 10 anos. Os indivíduos, diagnosticados entre 1990 e 1999, foram acompanhados até 2005 e somaram um total de 1.357 casos para a amostra. A porcentagem do sexo feminino correspondeu a 60,9% dos casos e 30,1% delas tinham menos de 47 anos. O local mais acometido foi a mucosa jugal (41,7%)

seguida pela região de língua (16,8%). A lesão mais comum foi o Líquen Plano, mas a Leucoplasia Oral apareceu em 335 dos casos (24,7%). Entre todas as lesões pré-cancerizáveis do estudo, 204 (15,1%) apresentaram alguma displasia epitelial: 104 leve, 70 moderada e 30 grave. Nesse intervalo de tempo, 35 pacientes desenvolveram câncer bucal (2,6%). A transformação maior aconteceu na faixa etária acima de 65 anos, sem diferenças consideráveis entre homens e mulheres e a localização mais comum foi o assoalho de boca. Um número maior de câncer ocorreu no grupo da Leucoplasia Oral (23 dos 35 casos). Quanto ao grau de displasia, oito pacientes que obtiveram a classificação grave desenvolveram câncer, assim como 11 no grupo da moderada e cinco no grau mais leve. Entre os indivíduos que não apresentaram displasia, 11 ainda sofreram transformação. As maiores taxas de malignização ocorreram nas faixas etárias mais avançadas.

Rodrigues K. et al. (2018) realizaram um estudo de prevalência na Clínica Escola da Universidade Federal de Campina Grande, com 131 prontuários de pacientes que foram atendidos e diagnosticados com lesões pré-cancerizáveis. Desses 131 pacientes, 61 foram diagnosticados com Leucoplasia, representando 46,6% do estudo e segundo lugar da amostra. Os dados coletados dos casos de Leucoplasia foram: sexo, idade, tipo de pele, saúde geral, hábitos nocivos, localização, diagnóstico histopatológico e tratamento. As mulheres foram o gênero mais acometido, com 32 casos (52,5%). A faixa mais prevalente foi acima de 40 anos, com 43 casos (70,5%), e a localização mais comum foi a mucosa jugal, com 20 ocorrências (32,8%), seguida da gengiva com 11 casos (18%). Referente à saúde geral, 27 pacientes (44,3%) apresentaram algum problema sistêmico, sendo a maioria relacionada à hipertensão arterial. Quanto aos hábitos nocivos, 29 fumavam (47,5%), 16 faziam uso de álcool (26,2%) e 13 associavam as duas substâncias (21,3%). Esses resultados foram parecidos com outros estudos mundiais, exceto nas informações de gênero, mas o aumento de casos entre mulheres vem aparecendo em outros trabalhos.

A Leucoplasia Oral e o Carcinoma de Células Escamosas estão entre as lesões de grande interesse para o estudo da carcinogênese oral. O grau de displasia epitelial fala sobre o aspecto histopatológico dessas lesões, e os biomarcadores, sobre o ambiente celular. A análise da presença de biomarcadores pode ser um instrumento para o diagnóstico mais preciso da displasia epitelial. A Universidade Federal do Espírito Santo, através do Serviço de Anatomia Patológica Bucal de Odontologia, realizou um estudo que resgatou os casos de Leucoplasia e Carcinoma de Células Escamosas de 2004 a 2010 e os submeteu a um ensaio imuno-histoquímico para determinar a expressão de TIMP-1 (inibidor tecidual de metaloproteinase 1), molécula mais conhecida entre os inibidores teciduais de metaloproteinases. Esses inibidores

são moléculas multifuncionais que atuam na regulação da proliferação celular, apoptose, complexo proMMP-2 (que regula a ativação de metaloproteinase de matriz, presente na transformação maligna), angiogênese e que podem também, de forma paradoxal, facilitar a progressão da doença. O papel de inibição no crescimento do tumor e na metástase foi reconhecido pela presença de TIMPs em células neoplásicas nas fases mais tardias, mas acredita-se que esse mesmo estímulo de crescimento e atividade antiapoptótica pode estimular neoformação na fase inicial da lesão. Nessa pesquisa, os autores analisaram uma amostra de lâminas composta por dois casos de cada grau de displasia epitelial (leve, moderada e grave) de Leucoplasia e dois casos de cada tipo de Carcinoma de Células Escamosas (grau I e grau II). A imunomarcagem para TIMP-1 foi vista em todos os espécimes. Nos cortes de Leucoplasia com displasia leve, a TIMP-1 foi identificada em diferentes tecidos e células – no tecido epitelial foi encontrada por toda a espessura e a marcação mais intensa aconteceu nos queratinócitos da camada basal, nas regiões com hiperplasia das células basais. Na Leucoplasia moderada houve imunomarcagem em todas as camadas do tecido epitelial de revestimento, exceto na camada córnea, mas não houve variação na intensidade da marcação. Todas as camadas de epitélio na Leucoplasia severa apresentaram expressão de TIMP-1 de maneira heterogênea e na camada espinhosa foi ainda mais intensa. Nos Carcinomas de Células Escamosas grau I, a TIMP-1 foi detectada no estroma e no parênquima tumoral, as camadas mais profundas da lesão com marcação intensa, assim como as células mais diferenciadas das ilhas tumorais. No grau II, as células basais e da camada espinhosa com hiperplasia tiveram marcação intensa, mas uma faixa entre elas não foi marcada. A análise de TIMP-1, embora apresente alguma subjetividade, é uma ferramenta auxiliar importante no prognóstico e escolha de pacientes para o uso de agentes terapêuticos (NASCIMENTO; BARROS; SOUZA, 2021).

Sperandio et al. (2022) realizaram um estudo longitudinal retrospectivo com 878 pacientes diagnosticados com Leucoplasia Oral no Serviço de Patologia Oral da Faculdade São Leopoldo Mandic de Campinas, Brasil, entre 2005 e 2018, para estabelecer o risco de transformação maligna das lesões baseando-se na classificação das displasias epiteliais. A seleção dos casos incluiu biópsias obtidas nessa unidade e foram identificadas lesões de Leucoplasia Oral com e sem displasia epitelial. Em casos onde havia mais de uma biópsia, foi selecionada a primeira lesão com maior grau de displasia. Dessa amostra, 100 lesões foram pontuadas no sistema tradicional em três níveis de displasia (leve, moderada e grave) e no sistema binário (baixo risco e alto risco). O tempo para transformação maligna foi calculado pela diferença entre a data do primeiro pior para Leucoplasia Oral displásica e a data do diagnóstico da lesão de Carcinoma Oral de Células Escamosas no relatório de patologia. Entre

os 878 pacientes selecionados, 35 sofreram transformação maligna. A mucosa jugal foi o local mais acometido pela Leucoplasia Oral (23,8%), mas apresentou a menor taxa de malignização (0,96%). A região retromolar foi a menos acometida (5,24%), mas obteve a segunda maior taxa de transformação (4,35%). A língua teve alta prevalência (19%) e a maior taxa de transformação (7,78%). Os dados de idade e sexo não mostraram diferenças significativas. Um total de 20 indivíduos, entre os 35 casos de transformação maligna, desenvolveram Carcinoma Oral de Células Escamosas em seis meses após a identificação da lesão de Leucoplasia Oral. Na análise de sobrevivência houve uma diferença significativa no tempo de transformação maligna entre os graus de displasia. No sistema de três níveis, nas lesões severamente displásicas, o tempo de transformação foi muito mais rápido do que nas classificações leve, moderada e sem displasia. Mesmo removendo os casos em que a malignização aconteceu em apenas seis meses, o padrão das curvas se manteve parecido: as displasias severas sofrendo transformações mais rapidamente. Na classificação binária, os casos de alto risco sofreram mudanças mais rápidas e frequentes do que os de baixo risco. Retirando os casos de transformação rápida (seis meses), o padrão continuou semelhante. Fica claro que o grau de displasia auxilia na detecção das lesões com maior risco de transformação maligna. Contudo, o sistema binário não se mostrou superior ao tradicional, produzindo menos especificidade, menos sensibilidade e menos previsão de transformação, embora possa auxiliar o sistema tradicional na gradação das lesões de alto risco.

5 DISCUSSÃO

Definições, estudos e discussões sobre a Leucoplasia Oral foram realizados ao longo dos anos, levando em conta seu potencial de transformação maligna, sua correlação com Carcinomas de boca e os diversos fatores envolvidos nesse caminho. Conforme as expectativas do INCA (Instituto Nacional de Câncer), o câncer bucal é um assunto de saúde pública e não há dúvidas da importância do diagnóstico precoce (RAMOS et al., 2017).

É de comum acordo que o desenvolvimento de uma lesão potencialmente maligna não é um processo simples e conhecer sua prevalência é um bom ponto de partida. A Leucoplasia Oral figura entre as lesões que mais sofrem malignização. Sua prevalência quanto ao gênero vem apresentando resultados diferentes porque, embora algumas literaturas como Neville et al. (2016), afirmem que o gênero masculino é o mais acometido, pesquisas como a de Rodrigues K. et al. (2018) vêm apontando um maior número de casos entre o sexo feminino. Isso pode ser explicado pelo fato de as mulheres estarem adquirindo hábitos que anteriormente eram considerados masculinos, como beber e fumar, e também porque, segundo o INCA, as mulheres procuram mais pelos serviços de saúde. Warnakulasuryia et al. (2011) observaram essa mesma condição, mas já havia um número maior de mulheres em sua amostra. Esses mesmos autores observaram o aumento de prevalência em razão da idade, conforme já previsto em outras discussões. Sperandio et al. (2022) não encontraram dados de idade e gênero com diferenças significativas em sua pesquisa.

O conhecimento dos fatores etiológicos é reconhecido como outra questão a ser analisada. A etiologia da Leucoplasia Oral mais comumente aceita entre os achados científicos, de acordo com Ramos et al. (2017), é o tabaco, o álcool, a radiação ultravioleta, a *Candida* e o HPV. Sendo consenso que essas lesões são mais vistas em pacientes fumantes e algumas desaparecem após a suspensão do hábito. Juntamente com o cigarro, o álcool teria mais um efeito sinérgico, mas como um fator de risco independente seu papel ainda não está esclarecido. O estudo de Rodrigues K. et al. (2018) corroborou com esse quadro, já que registrou um bom número de pacientes fumantes e ex-fumantes em sua amostra e considera o fumo um agente carcinógeno potente. A *Candida* pode infectar lesões de Leucoplasia e a presença do fungo torna as chances de malignização dessas lesões mais alta, conforme Ramos et al. (2017) escreveram. Nos casos de Leucoeritroplasia, segundo Warnakulasuryia (2018), a *Candida* pode acarretar sintomatologia dolorosa. Na Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, Capella et al. (2017) verificaram que a relação com esses agentes microbiológicos não está clara, bem como o uso do tabaco, já que a lesão acomete fumantes e não fumantes.

A aparência clínica das Leucoplasia é bem variada. A Leucoplasia Oral pode iniciar como uma placa branca ou acinzentada, plana ou elevada, demarcada ou misturada à mucosa, de acordo com Ramos et al. (2017). Neville et al. (2016) descreveram essa lesão da mesma maneira e corrobora na questão de que, com o tempo, podem ocorrer modificações quanto à espessura e coloração. Já a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa é mais verrucosa, exofítica irregular e multifocal, conforme descreveram Klanrit et al. (2007), Lanel e Lemos Júnior (2012) e Warnakulasuryia (2018). Este último autor também relatou que a Leucoeritroplasia, outra forma não homogênea da Leucoplasia, apresenta um componente vermelho que pode estar misturado ao branco da lesão ou salpicado de grânulos esbranquiçados. Hosni et al. (2009) também observaram essas características em sua análise de casos.

A mucosa jugal é o local mais frequentemente acometido pela Leucoplasia Oral, embora não apresente maior grau de malignização. Sperandio et al. (2022) observaram esse contexto em sua pesquisa: a mucosa jugal sendo o lugar mais prevalente e com menor taxa de transformação e a língua como o sítio com maior taxa de transformação maligna. Ambas informações corroboram com a literatura. Rodrigues K. et al. (2018), registraram a mucosa jugal como a parte anatômica que teve predomínio de lesões. Warnakulasuryia et al. (2011), encontraram em seu estudo sobre lesões potencialmente malignas, um maior número de casos também em mucosa jugal.

Quanto à forma mais grave e rara da Leucoplasia Oral, a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, os estudos confirmaram os dados referentes a gênero (sexo feminino) e idade (pacientes acima dos 60 anos). Lanel e Lemos Júnior (2012) em seu estudo retrospectivo analisaram a proporção de 8:1 em nove pacientes (oito mulheres e um homem) e idade média de 73 anos. Klanrit et al. (2007) observaram uma proporção de 5:1 em seis pacientes (seis mulheres e um homem) e média de idade acima de 65 anos. Correlações com o tabaco e outros fatores não tiveram relevância, pois a maioria dos pacientes da amostra não fazia uso de fumo nem de bebida alcoólica, assim como não foram encontradas associações com microrganismos biológicos como HPV, por exemplo. Os estudos também foram de encontro aos dados já encontrados por Gimenez (2014) sobre a localização em rebordo alveolar e/ou região gengival, mucosa jugal e língua. Lanel e Lemos Júnior (2012) encontraram a mucosa jugal como região mais acometida e esse sítio é realmente comum em mulheres. A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa frequentemente tem seu diagnóstico realizado de forma retrospectiva e concluído somente após a transformação maligna. Os sintomas clínicos e patológicos costumam progredir através de vários estágios. Nem toda lesão branca e verrucosa que evolui pode ser considerada

Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, mas uma vez aplicado o diagnóstico, a malignização é quase certa.

Segundo Sperandio et al. (2022), a classificação da displasia é um marcador padrão-ouro para o estabelecimento dos riscos de transformação maligna da Leucoplasia Oral e a OMS endossa a recomendação de que o grau de displasia epitelial, obtido através do tecido biopsiado da lesão, é essencial para prognosticar o curso da lesão. No estudo sobre os sistemas de classificação, os autores confirmaram que em resultados displásicos graves a transformação maligna é muito rápida (seis meses), mostrando mais uma vez a importância da detecção precoce da lesão.

A análise de ploidia de DNA mostrou-se uma ferramenta possível para a identificação precoce das chances de transformação maligna de uma lesão, bem como o uso de biomarcadores. O estudo de Klanrit et al. (2007) identificou anomalias de DNA em lesões de Leucoplasia Verrucosa Proliferativa antes delas se transformarem em Carcinomas. Nascimento, Barros e Souza (2021) escreveram sobre os resultados de sua pesquisa quanto à presença da molécula TIMP-1 em lesões de Leucoplasia e Carcinoma de Células Escamosas. A imunomarcagem para TIMP-1 em diferentes locais e intensidades dos espécimes da amostra confirmou a correlação entre ambos e mostrou que a análise de biomarcadores pode ser um indicador importante para prever malignização.

O tratamento entendido como mais indicado para as Leucoplasias é a excisão cirúrgica, de acordo com Rodrigues K. et al. (2018). Nesse mesmo ano, Lombardo et al. (2018) em sua revisão sobre tratamento e prognóstico, concluíram que a excisão cirúrgica é o tratamento de escolha e a melhor maneira de obter material para o exame histopatológico. Os autores escreveram também sobre tratamentos não cirúrgicos como *laser*, criocirurgia, terapia fotodinâmica e uso de fármacos, mas nenhum deles se mostrou tão eficaz quanto à excisão convencional. Capella et al. (2017) consideram o tratamento um ponto difícil sobre a Leucoplasia, entendendo que as modalidades de tratamento não são suficientes para reduzir recidivas e transformações malignas.

6 CONCLUSÃO

A Leucoplasia Oral é uma placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada como nenhuma outra lesão, ou seja, o diagnóstico se dará por exclusão. E, por tratar-se de uma lesão pré-cancerizável (tecido morfológicamente alterado), tem mais chances de transformação maligna. Essa particularidade ressalta a importância em sua detecção e diagnóstico precoce, que passa não só pela identificação clínica da lesão, mas pelo resultado histopatológico obtido a partir da biópsia.

Clinicamente, a Leucoplasia Oral pode apresentar-se como uma placa branca e homogênea aderida à mucosa e não suscetível à raspagem. Todavia, suas características podem variar quanto à cor, textura, espessura e tamanho. A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa e a Leucoeritroplasia possuem um aspecto não homogêneo e constituem variações mais graves e com maiores chances de malignização e recidiva.

A biópsia é mandatória para o diagnóstico definitivo e, a excisão cirúrgica, o procedimento mais indicado para obtenção de um fragmento significativo para o exame. A classificação do grau de displasia epitelial do tecido coletado é um importante marcador das chances de malignização da lesão e cada fase da Leucoplasia apresenta diferentes riscos para essa transformação. Assim, o resultado histopatológico é quem irá nortear o tratamento e prognóstico. O acompanhamento clínico tem grande importância devido ao grau de progressão da doença e durante ele deve-se observar a necessidade de novas biópsias. Outros indicadores biológicos vêm sendo pesquisados como possíveis aliados na compreensão do comportamento e evolução das Leucoplasias. A análise de material genético e de biomoléculas presentes no tecido morfológicamente alterado podem auxiliar na avaliação dos riscos de transformação maligna quando associados ao grau de displasia epitelial presente.

O câncer bucal é um problema de saúde pública e muitas vezes só é detectado em fases mais avançadas e invasivas. Saber identificar as lesões que o precedem é essencial para o diagnóstico, tratamento e bom prognóstico e expectativa de vida dos pacientes. Conhecer a Leucoplasia Oral e suas particularidades é fundamental para nortear o trabalho dos Cirurgiões-Dentistas na detecção precoce de alterações que podem levar a uma neoplasia maligna.

REFERÊNCIAS

- CAPELLA, Diogo Lenzi *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v. 83, n. 5, p. 585-593, 2017.
- GIMENEZ, Lara Cristina Oliver. **Leucoplasia verrucosa proliferativa e carcinoma verrucoso: semelhanças e diferenças histopatológicas e de proliferação celular por Ki67.** 2014. 107 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
- HOSNI, Elaini Sickert *et al.* Eritroplasia e leucoeritroplasia oral: análise retrospectiva de 13 casos. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v. 75, n. 2, p. 295-299, 2009.
- In: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Câncer de Boca. [Brasília, DF]: Instituto Nacional de Câncer, 2022. Disponível em www.inca.gov.br
- KLANRIT, Poramaporn *et al.* DNA ploidy in proliferative verrucous leukoplakia. **Oral Oncology**, v. 43, n. 3, p. 310-316, 2007.
- LANEL, Viviana; LEMOS JÚNIOR, Celso Augusto. Proliferative verrucous leukoplakia: study of mainly clinical and demographic aspects. **RPG, Rev. Pós-Grad.**, v. 19, n. 2, 2012.
- LOMBARDO, Eduardo Madruga *et al.* Leucoplasia bucal: considerações a respeito do tratamento e do prognóstico. **Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre**, v. 59, n.1, p. 34-41, 2018.
- NASCIMENTO, S. C. P.; BARROS, L. A. P.; SOUZA, L. N. G. Análise da expressão de TIMP-1 em leucoplasia e carcinoma de boca de células escamosas. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, n. 57, p. 1-11, 2021.
- NEVILLE, Brad *et al.* **Patologia Oral e Maxilofacial.** 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- PARLATESCU, Ioanina *et al.* Oral Leukoplakia – an Update. **Maedica (Bucur)**, v. 9, n. 1, p. 88-93, 2014.
- RAMOS, Ruth Tramontani *et al.* Oral Leukoplakia: concepts and clinical repercussions. **Rev. Bras. Odontol.**, v. 74, n. 1, p. 51-55, 2017.
- RODRIGUES, Katianne Soares *et al.* Potentially malignant oral disorders: a prevalence study. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, v. 18, n. 2, p. 6-16, 2018.
- RODRIGUES, Tânia Lemos Coelho *et al.* Leucoplasias bucais: relação clínico-histopatológica. **Pesqui. Odontol. Bras.**, v. 14, n. 4, 2000.
- SPERANDIO, Marcelo *et al.* Oral epithelial dysplasia grading: Comparing the binary system to the traditional 3-tier system, an actuarial study with malignant transformation as outcome. **J. Oral Pathol. Med.**, 2022.
- TOMMASI, Maria Helena Martins. **Diagnóstico em Patologia Bucal.** 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

WARNAKULASURIYA, Saman. Características clínicas e apresentação de distúrbios orais potencialmente malignos. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 125, 2018.

WARNAKULASURIYA, Saman *et al.* Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 40, p. 677-683, 2011.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 36, n. 10, p. 575-580, 2007.