

Lívio António Neves Teixeira

Lesões Pré-Malignas

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2015

Lívio António Neves Teixeira

Lesões Pré-Malignas

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2015

Lívio António Neves Teixeira

Lesões Pré-Malignas

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa
como parte integrante dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2015

Resumo

O cancro oral é a forma de cancro mais comum da cabeça e pescoço, e nos últimos anos, tem-se observado ao aumento da sua incidência, bem como, aumento da sua mortalidade.

Numa fase inicial do carcinoma espinocelular oral, a forma mais prevalente de cancro oral, as manifestações clínicas e os sintomas são mínimos, sendo por isso importante o conhecimento por parte do médico dentista desta patologia, para o seu diagnóstico atempado e tratamento precoce, devido ao seu grande impacto na saúde de um paciente.

Sabe-se que, praticamente todos os cancros orais são precedidos por alterações clínicas visíveis na mucosa oral, denominadas lesões potencialmente malignas. Uma lesão pré-maligna consiste numa doença, síndrome ou um achado clínico, que se não tratado pode conduzir a cancro. Na cavidade oral, existem inúmeras lesões visíveis que podem alertar o médico dentista para uma possível perturbação potencialmente maligna. O diagnóstico precoce das lesões orais, é um assunto importante devido às complicações sérias que podem ocorrer quando o tratamento é atrasado, particularmente tratando-se de lesões potencialmente malignas. O seu diagnóstico e tratamento precoce, permite portanto a deteção ou prevenção do cancro, diminuindo a sua incidência e melhorando a sobrevivência daqueles com carcinoma espinocelular oral.

As lesões orais potencialmente malignas são um problema de saúde grave, com uma prevalência considerável, onde a deteção precoce influencia grandemente o prognóstico destes pacientes. Este trabalho tem como objetivo uma abordagem das lesões potencialmente malignas, proporcionando ao médico dentista informação atualizada e relevante, tendo como intuito promover um diagnóstico mais precoce, sensibilizar para um diagnóstico diferencial, bem como as várias modalidades de tratamento e orientação destes pacientes. Serão abordadas as lesões pré-malignas mais prevalentes, que de acordo com os estudos são a leucoplasia, a eritroplasia, o líquen plano e a fibrose submucosa. Deste modo, foi realizada uma revisão da literatura, tendo em consideração as publicações científicas nos últimos 5 anos. Foi conduzida uma pesquisa nas bases de dados da *Pubmed* e *ScienceDirect*, com os termos “*oral premalignant lesions*”, “*oral leukoplakia*”, “*oral erythroplasia*”, “*oral submucosal fibrosis*” e “*oral lichen planus*”.

Abstract

Oral cancer is the most common form of head and neck cancer, and in recent years, it has been observed that its incidence has been increasing, as well as its mortality.

At the early stage of oral squamous cell carcinoma, the most prevalent form of oral cancer, the clinical manifestations and symptoms are minimal, so it is important to the dentists, to know this pathology, for its timely diagnosis and early treatment due to its great impact on the health of a patient.

It is known that virtually all oral cancers are preceded by visible clinical changes in the oral mucosa, called potentially malignant lesions. A pre-malignant lesion is a disease, syndrome or clinical finding that if left untreated can lead to cancer. In the oral cavity, there are numerous visible injuries that can alert the dentist for a possible potentially malignant disorder. Early diagnosis of oral lesions is an important issue because of the serious complications that can occur when treatment is delayed, particularly in the case of potentially malignant lesions. The early diagnosis and treatment therefore allows the detection or preventing cancer, reducing the incidence and improving survival of those using oral squamous cell carcinoma.

Potentially malignant oral lesions are a major health problem, with considerable prevalence, and the early detection greatly influences its prognosis. This paper aims to approach the potentially malignant lesions, providing the dentist updated and relevant information, and therefore to contribute to an earlier diagnosis, to raise awareness of a differential diagnosis and the various treatment modalities and guidance of these patients. It will be addressed the most prevalent premalignant lesions, in particular leukoplakia, erythroplasia, lichen planus and submucosal fibrosis. Thus, a review of the recent literature was performed taking into account the scientific publications in the last 5 years. It was conducted a search in the databases PubMed and ScienceDirect, using the terms "oral premalignant lesions," "oral leukoplakia", "oral erythroplasia", "oral submucosal fibrosis" and "oral lichen planus."

Dedicatória

Dedico este trabalho às pessoas mais importantes da minha vida,

Pelo que me ensinaram e transmitiram,

Pelo apoio incondicional e incessante,

Pelo que sou.

Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Doutor Abel Salgado, por toda a dedicação.

Aos restantes professores por todos os ensinamentos durante o meu percurso académico.

Aos meus pais e irmãs por todo o apoio incondicional.

Aos meus amigos que me acompanham.

E nunca esquecendo dos meus fiéis amigos de 4 patas, sempre presentes todos os dias.

Índice

Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Siglas e Abreviaturas	ix
I. Introdução	1
II. Desenvolvimento	5
1. Materiais e Métodos	5
2. Lesões pré-malignas	6
2.1. Leucoplasia	7
2.1.1. Definição.....	7
2.1.2. Prevalência	9
2.1.3. Características Clínicas	9
2.1.4. Classificação da Leucoplasia	11
2.1.5. Diagnostico Diferencial	12
2.1.6. Fatores de Risco.....	13
2.1.7. Transformação Maligna	14
2.2. Eritroplasia.....	16
2.2.1. Definição.....	16
2.2.2. Prevalência	17
2.2.3. Características Clínicas	17
2.2.4. Diagnostico Diferencial	18
2.2.5. Fatores de Risco.....	19
2.2.6. Transformação Maligna	19
2.3. Líquen Plano	20
2.3.1. Definição.....	20
2.3.2. Prevalência	21
2.3.3. Características Clínicas	22
2.3.4. Diagnostico Diferencial	23
2.3.5. Transformação Maligna	24
2.4. Fibrose Submucosa	25
2.4.1. Definição.....	25
2.4.2. Prevalência	26

2.4.3. Características Clínicas	26
2.4.4. Classificação da Fibrose Submucosa	27
2.4.5. Diagnostico Diferencial	28
2.4.6. Fatores de Risco.....	28
2.4.7. Transformação Maligna	29
3. Fatores de Risco para as Lesões pré-malignas	29
3.1 Tabaco.....	29
3.2 Condições orais	31
3.3. HPV	31
3.4. Diabetes <i>Mellitus</i>	32
4. Métodos de Diagnóstico	32
4.1. Coloração.....	33
4.1.1. Azul de Toluidina	34
4.1.2. Azul de Metileno.....	35
4.1.3. Lugol.....	36
4.1.4. Coloração de iodo	36
4.2. Sistemas de detecção baseados em luz.....	37
4.2.1. Autofluorescência	37
4.2.1.1. VELscope.....	37
4.2.1.2. Identafi 3000.....	38
4.3. Biópsia e técnicas histológicas	39
4.4. Técnicas citológicas.....	40
4.5. Análise molecular	41
4.6. Técnicas de diagnóstico de imagem	42
5. Tratamento	43
5.1. Tratamento cirúrgico	43
5.2. Laser CO ₂	44
5.3. Terapia fotodinâmica	45
5.4. Quimioprevenção	47
5.5. Tratamento do Líquen Plano.....	48
5.6 Tratamento da Fibrose submucosa.....	49
III. Conclusão.....	52
IV. Bibliografia	53

Índice de Figuras

Figura 1 – Leucoplasia	7
Figura 2 – Eritroplasia	16
Figura 3 – Líquen plano oral	21
Figura 4 – Fibrose Submucosa Oral	25

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Evolução histórica da definição de leucoplasia	8
Tabela 2 – Sistema de Classificação Clínica da Leucoplasia	10
Tabela 3 – Classificação da Dimensão da Lesão Leucoplásica.....	11
Tabela 4 – Classificação Histológica da Leucoplasia	11
Tabela 5 – Fator de Segurança no Diagnóstico de Leucoplasia	11
Tabela 6 – Estadiamento da Leucoplasia	12
Tabela 7 – Lesões e Doenças responsáveis por placas brancas orais	13
Tabela 8 – Fatores de Risco de Transformação Maligna da Leucoplasia	15
Tabela 9 – Diagnósticos Diferenciais de Eritroplasia	19
Tabela 10 – Variantes de líquen plano oral e suas características	23
Tabela 11 – Diagnósticos diferenciais de líquen plano e respectivas características.....	24
Tabela 12 – Classificação da fibrose submucosa oral	27
Tabela 13 – Estadiamento clínico da fibrose submucosa oral	27
Tabela 14 – Estadiamento funcional da fibrose submucosa oral.....	28
Tabela 15 - Tratamento farmacológico para o líquen plano.....	48

Índice de Siglas e Abreviaturas

CO₂ – Dióxido de Carbono

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

HPV – Vírus do Papiloma Humano

LPO – Líquen Plano Oral

OCT - Tomografia de Coerência Ótica

OMS – Organização Mundial da Saúde

PET – Tomografia de Emissão de Positrões

I. Introdução

O cancro oral é a forma de cancro mais comum da cabeça e pescoço e a sua incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos. A taxa de sobrevivência nos últimos 30 anos, tem-se mantido de 50% a 5 anos, apesar dos avanços nas técnicas de diagnóstico, tratamento cirúrgico e tratamento adjuvante (Allegra *et al.*, 2010; Amagasa, 2011; Arnaoutakis *et al.*, 2013; Bhatia, Matia e Farah, 2014). Estima-se que no espaço de 20 anos, o número de novos casos aumente em 50% (Chaudhari *et al.*, 2013).

É o quarto tipo de cancro mais frequente nos homens, a seguir ao cancro do pulmão e estômago, e quinto mais frequente nas mulheres, a seguir ao cancro do colo do útero e da mama, aparecendo cerca de 300.000 novos casos todos os anos, mundialmente (Bhatia, Matias e Farah, 2014; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015; Viswanathan *et al.*, 2015).

Nos Estados Unidos, o cancro oral é responsável por 7000 mortes todos os anos. Numa fase inicial do carcinoma espinocelular oral, a forma mais prevalente de cancro oral, as manifestações clínicas e os sintomas são mínimos (Arnaoutakis *et al.*, 2013; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015; Verma *et al.*, 2015). De facto, cerca de 95% dos pacientes em que foi diagnosticada uma lesão pré-maligna, não estavam cientes da sua existência, e nenhum dos pacientes com lesões pré-malignas tinha conhecimento de programas de rastreio de cancro oral, e nenhum tinha conhecimento que este poderia desenvolver-se a partir das lesões pré-malignas (Hassona *et al.*, 2014).

O diagnóstico precoce das lesões orais, é um assunto importante devido às graves consequências que um atraso no tratamento acarreta, particularmente se se tratar de lesões potencialmente malignas (Kondori, Mottin e Laskin, 2011). De facto, o mau prognóstico associado ao cancro oral, deve-se essencialmente a atrasos de diagnóstico (Bhatia, Matias e Farah, 2014). Por se tratar de um grave problema de saúde, é essencial a atenção por parte do médico dentista, para a sua deteção e tratamento atempados (Amagasa, 2011; Arnaoutakis *et al.*, 2013).

Sabe-se que, praticamente todos os cancros orais são precedidos por alterações clínicas visíveis na mucosa oral, denominadas lesões potencialmente malignas. Na cavidade oral, existem inúmeras lesões visíveis que podem alertar o médico dentista para uma possível

perturbação potencialmente maligna (Arnaoutakis *et al.*, 2013; Sarode, Sarode e Tupkan, 2014). Contudo, é importante o conhecimento por parte do médico dentista das várias formas de apresentação destas lesões, pelo facto de haver, com frequência erros de diagnóstico, que podem ser de até 45,9% (Kondori, Mottin e Laskin, 2011).

As lesões orais potencialmente malignas, têm portanto um risco de conversão em carcinoma espinocelular oral, que varia entre 5% a 18% (Sarode, Sarode e Tupkan, 2014; Starzynska *et al.*, 2014; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015). O diagnóstico e tratamento precoce destas perturbações pode favorecer a deteção ou prevenção do cancro, diminuindo a sua incidência e melhorando a sobrevida daqueles que chegam a desenvolver carcinoma espinocelular oral (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Arnaoutakis *et al.*, 2013; Sarode, Sarode e Tupkan, 2014).

O conceito de “pré-cancro” surge em 1805, quando é sugerido que determinadas doenças benignas progridem para doenças malignas invasivas se acompanhadas por um longo período de tempo. O conceito de “pré-cancro oral” surge essencialmente em 1870, por Sir James Paget, cirurgião britânico, que propõe que a leucoqueratose, ou mancha branca do palato duro dos fumadores, acarreta um risco acrescido de transformação maligna. Subsequentemente, na literatura foram surgindo várias terminologias relacionadas com “pré-cancro”, como sendo pré-maligno, pré-neoplásico, e neoplasia intra-epitelial (Sarode, Sarode e Tupkan, 2014).

Em 1972 a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu uma lesão pré-cancerígena como sendo “tecido morfológicamente alterado, no qual o cancro é mais provável de ocorrer, comparativamente à contraparte aparentemente normal”. As lesões pré-cancerígenas mais comuns são a leucoplasia, eritroplasia, a fibrose submucosa e o líquen plano (Amagasa, 2011; Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011; Sarode, Sarode e Tupkan, 2014; Yardimci *et al.*, 2014). Os tecidos que podem ser local de origem para estas lesões, incluem o tecido labial e da mucosa bucal, os dois terços anteriores da língua, a região retromolares, o pavimento da boca, a gengiva e o palato (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

No mesmo ano de 1972, foi definido igualmente o termo “condição pré-cancerígena” como sendo “um estado generalizado associado com aumento de risco significativo de

cancro” (Sarode, Sarode e Tupkan, 2014). Neste caso, os exemplos incluem sífilis, disfagia sideropénica, e fibrose oral submucosa (Amagasa, 2011).

Quando “pré” e “percursor” são utilizados no contexto do conceito de “pré-cancro”, transmite a ideia que todas as lesões se associam inequivocamente no futuro à transformação em carcinoma espinocelular oral. De acordo com estudos recentes, nem todas as lesões se transformam em carcinoma espinocelular, mas existem patologias entre as quais, há um potencial aumentado para transformação maligna. Deste modo, foi recomendada a palavra “potencial” no *workshop* da OMS em Londres 2005 (Sarode, Sarode e Tupkan, 2014).

Van der Waal, sugere que a distinção entre lesões potencialmente malignas e condições potencialmente malignas deva ser abandonada, e se passe a utilizar o termo “desordens potencialmente malignas” (Yardimci *et al.*, 2014).

As lesões potencialmente malignas da cavidade oral incluem: leucoplasia, eritroplasia, lesões do palato por fumo invertido, fibrose submucosa, queratose actínica, líquen plano e o lupus discóide eritematoso. De entre estes, as mais comuns são a leucoplasia, eritroplasia, líquen plano e fibrose submucosa (Villa, Villa e Abati, 2011; Arnaoutakis *et al.*, 2013; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015; Yang *et al.*, 2015 [b]).

Estima-se que até 15% da população tem doenças da mucosa oral, em qualquer momento da sua vida, mas apenas muito poucos têm as características de lesões orais potencialmente malignas. É, portanto, um problema para os profissionais de saúde identificar e encaminhar estes pacientes com confiança (Awan, Morgan e Warnakulasuriya, 2011).

A escolha do tema assenta no facto de este ser um problema prevalente, com taxas de mortalidade consideráveis, e por vezes de diagnóstico e tratamento difíceis.

Este trabalho tem como objetivo uma abordagem às lesões potencialmente malignas, proporcionando ao médico dentista informação atualizada e relevante, tendo como intuito promover um diagnóstico mais precoce, sensibilizar para um diagnóstico diferencial, bem como as várias modalidades de tratamento e orientação destes pacientes.

Serão abordadas as lesões pré-malignas mais prevalentes, que de acordo com os estudos são concretamente a leucoplasia, a eritroplasia, o líquen plano e a fibrose submucosa. Deste modo, foi realizada uma revisão da literatura mais recente, tendo em consideração as publicações científicas nos últimos 5 anos. Foi conduzida uma pesquisa nas bases de dados da *Pubmed* e *ScienceDirect*, com os termos “*oral premalignant lesions*”, “*oral leukoplakia*”, “*oral erythroplasia*”, “*oral submucosal fibrosis*” e “*oral lichen planus*”.

II. Desenvolvimento

1. Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed (Medline)* e *Science Direct*, entre fevereiro e junho de 2015, utilizando as palavras-chave “*oral premalignant lesions*”, “*oral leukoplakia*”, “*oral erythroplasia*”, “*oral submucosal fibrosis*” e “*oral lichen planus*”. Foram utilizados artigos científicos de revisão bibliográfica, revisão sistemática, meta-análise e estudos observacionais, restringidos à língua portuguesa e inglesa. No sentido de obter o máximo de informação o mais atualizada possível, e dada a sua relevância por parte dos investigadores, a pesquisa foi restringida aos últimos 5 anos. No total foram obtidos 2449 artigos. Destes, com base na leitura do título e respetivo resumo, foram incluídos 168 artigos. Após a leitura dos artigos selecionados na íntegra foram ainda excluídos 74 artigos, por não se enquadrarem nos objetivos deste trabalho ou por não ser possível adquiri-los, deste modo, foram incluídos um total de 94 artigos.

2. Lesões pré-malignas

Uma lesão pré-maligna é uma doença, síndrome ou um achado clínico, que se não tratado pode conduzir a cancro (Carnelio *et al.*, 2011). A OMS, relativamente ao cancro oral, define as lesões pré-malignas como “tecido morfológicamente alterado, em que o cancro é mais provável de ocorrer do que na sua contraparte aparentemente normal”. Dentro destas lesões, fazem parte a leucoplasia, eritroplasia, queratose palatina associado fumo invertido, fibrose submucosa e líquen plano (Amagasa, 2011; Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011). São lesões relativamente comuns, ocorrendo em cerca de 2,5% na população geral (Carnelio *et al.*, 2011).

A etiologia das lesões pré-malignas não é bem conhecida. Alguns fatores de risco como fumar ou mascar tabaco e o álcool têm um papel importante no desenvolvimento destas lesões (Pietruska *et al.*, 2014; Yardimci *et al.*, 2014).

As lesões orais pré-malignas podem ser denotadas como “patologias da mucosa oral potencialmente malignas”, sendo que a introdução deste conceito tem por base a seguinte evidência (Sarode, Sarode e Tupkan, 2014):

- Nos estudos longitudinais áreas de tecido com certas alterações na aparência clínica, identificadas como pré-cancerígenas, sofreram transformações malignas.
- Algumas destas alterações, particularmente manchas brancas ou vermelhas, coexistem nas margens de carcinoma espinocelular evidente.
- Uma proporção destas lesões partilha características morfológicas e citológicas observadas nas lesões epiteliais malignas, sem o componente de invasão.
- Algumas das alterações cromossómicas, genómicas e moleculares, encontradas nos cancros orais invasivos, são detetadas nesta fase presumidamente pré-cancerígena ou pré-maligna.

Estas lesões podem ser assintomáticas ou apresentar uma aparência clínica benigna que torna difícil às vezes para o clínico para diferenciá-los, comparativamente a patologias inflamatórias reativas ou comuns da mucosa oral (Allegra *et al.*, 2010; Awan *et al.*, 2012).

É importante ter em consideração os seguintes critérios para o diagnóstico precoce nas lesões pré-malignas: lesões da mucosa oral persistentes sintomáticas ou não sintomáticas;

hábitos de fumar ou mascar tabaco, consumo de álcool, infecção por vírus do papiloma humano (HPV), abuso de drogas, exposição prolongada à luz solar; idade avançada; imunodeficiência; presença de doenças genéticas e higiene oral precária (Yardimci *et al.*, 2014). A detecção precoce das lesões pré-malignas pode ajudar a identificar indivíduos de alto risco, permitindo assim que o clínico para iniciar medidas de intervenção adequadas para reduzir o risco de malignidade (Allegra *et al.*, 2010; Awan *et al.*, 2012).

2.1. Leucoplasia

2.1.1. Definição

A leucoplasia (*leukos*=branco + *plakia*=placa) é considerada a lesão pré-maligna mais comum encontrada na mucosa oral (Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011; Boy, 2012; Abidullah *et al.*, 2014; Sarode, Sarode e Tupkari, 2014; Starzynska *et al.*, 2014).

Definida em 1978, pela OMS como “uma mancha branca ou placa que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como qualquer outra doença” (Amagasa, 2011; Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011; Boy, 2012; Brouns *et al.*, 2013; Abidullah *et al.*, 2014; Agnihotri e Gaur, 2014).



Figura 1 – Leucoplasia (retirado de Torre *et al.*, 2015)

Ao longo do tempo, esta definição tem sofrido inúmeras alterações, como demonstrado na Tabela 1, principalmente devido à falta de consenso por parte dos entendidos da área.

Atualmente, a leucoplasia é definida pela OMS desde 2005 como “uma placa branca de risco questionável após exclusão de outras doenças ou patologias sem risco aumentado para o cancro” (Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011; Boy, 2012; Brouns *et al.*, 2013; Abidullah *et al.*, 2014).

Contudo, mais recentemente, Brouns *et al* (2013), sugeriram que a definição de leucoplasia seria “uma lesão ou placa predominante branca com um comportamento questionável, excluído clinicamente e histopatologicamente, qualquer outra doença ou distúrbio branco”.

Tabela 1 – Evolução histórica da definição de Leucoplasia (Amagasa, 2011; Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011; Boy, 2012; Brouns *et al.*, 2013; Abidullah *et al.*, 2014; Agnihotri e Gaur, 2014)

1978	“Mancha branca ou placa que não pode ser caracterizada clinica ou histopatologicamente, como sendo outra doença”
1983	“Mancha branca ou placa, que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como sendo outra doença” e que não possa ser associada a um agente causal químico ou físico, excetuando o uso de tabaco
1986	“Lesão predominantemente branca da mucosa oral, que não pode ser caracterizada como outra doença definível”.
1997	O termo “outra doença definível” foi substituído por “outra lesão definível”.
2005	“Placas brancas de risco questionável tendo sido excluídas outras causas doenças ou patologias conhecidas que não acarretam risco aumentado de cancro”.

2.1.2. Prevalência

A prevalência da leucoplasia oral varia entre 0,2% a 3,6%, podendo inclusive chegar a 11,7% em algumas populações (Brouns *et al.*, 2013; Abidullah *et al.*, 2014; Starzynska *et al.*, 2014; Yardimci *et al.*, 2014; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015). Pode surgir em qualquer localização da mucosa oral, mas a localização em que ocorre, é influenciada pelos hábitos orais, principalmente, os hábitos tabágicos (Boy, 2012; Abidullah *et al.*, 2014; Yardimci *et al.*, 2014).

Relativamente ao género em que a leucoplasia é mais prevalente, existem dados controversos. Enquanto, no geral está descrita como sendo mais prevalente no género masculino, na ordem de 3:1, existem estudos que demonstram uma maior prevalência no género feminino, e outros em que tais diferenças não são evidenciadas (Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011; Pietruska *et al.*, 2014; Starzynska *et al.*, 2014).

A prevalência aumenta com o aumento da idade, tendo, a maioria dos pacientes com leucoplasia oral, idades superiores a 40 anos (Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011; Starzynska *et al.*, 2014). Estima-se que a prevalência na população com idade inferior a 30 anos, seja menos de 1%, enquanto esta pode aumentar até 8% nas idades acima de 70 anos (Pietruska *et al.*, 2014).

Determinados hábitos fazem com que a prevalência desta patologia aumente, em concreto hábitos tabágicos. Está descrita uma percentagem de fumadores, entre os pacientes com leucoplasia oral de 82% a 100% (Starzynska *et al.*, 2014).

2.1.3. Características Clínicas

A maioria das lesões é assintomática, razão pela qual, muitas vezes, estas lesões são negligenciadas (Carnelio *et al.*, 2011).

Clinicamente, esta lesão pode ser definida como homogénea e não homogénea (Starzynska *et al.*, 2014). A leucoplasia homogénea é uma lesão plana, fina e tem uma coloração branca uniformemente vaga, assemelhando-se a uma pintura branca com pincel

na mucosa (Boy, 2012). O termo não homogéneo refere-se quanto à coloração e textura, por exemplo uma mistura de lesões brancas e vermelhas na eritroleucoplasia, e a existência de lesões exofíticas, papilares ou verrucosas. Neste sistema, a leucoplasia homogénea é ainda dividida em 4 subtipos, plano, ondulado, enrugado e tipo pedrapomes. Da mesma forma, a leucoplasia não homogénea, é subdividida em 4 subtipos, verrucosa, nodular, ulcerativa, e eritroleucoplasia (Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011; Boy, 2012).

A observação das lesões leucoplásicas a olho nu não é difícil, contudo o componente vermelho da leucoplasia não homogénea, pode não ser proeminente e deste modo negligenciada. O recurso a métodos endoscópicos com melhor luminosidade, distribuição de luz e melhor resolução de imagem, permite ultrapassar este obstáculo e classificar corretamente as lesões leucoplásicas (Yang *et al.*, 2013).

Existe ainda um outro sistema de classificação da leucoplasia utilizado no Japão, devido ao facto de que o sistema previamente descrito não se adequar à população japonesa. Deste modo, a leucoplasia é dividida em 4 tipos clínicos (Tabela 3) (Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011).

Em cerca de dois terços dos casos, as lesões ocorrem essencialmente em três locais, os lábios, gengiva e mucosa bucal. Menos frequentemente, as lesões podem ocorrer na superfície inferior e bordos laterais da língua, e no pavimento da boca. Contudo, nestes locais, a displasia frequentemente coexiste, o que conseqüentemente conduz a um risco aumentado de transformação maligna (Scheer *et al.*, 2011; Boy, 2012; Starzynska *et al.*, 2014).

Tabela 2 – Sistema de Classificação Clínica da Leucoplasia (Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011).

Tipo I	Lesão branca plana sem componentes vermelhos
Tipo II	Lesão branca plana com componentes vermelhos
Tipo III	Lesão em placa branca com relevo ligeiro
Tipo IV	Lesão em placa com relevo marcado

2.1.4. Classificação da Leucoplasia

Até à data, a classificação de van der Wall tem sido utilizada (Tabela 3, 4, 5 e 6). Para além do aspeto clínico, é considerada o tamanho da lesão e a presença ou ausência de displasia (Starzynska, *et al.*, 2014).

Tabela 3 - Classificação da Dimensão da Lesão Leucoplásica

L	Tamanho das lesões leucoplásicas
L ₁	Tamanho das lesões leucoplásicas simples ou múltiplas juntas < 2 cm
L2	Tamanho das lesões leucoplásicas simples ou múltiplas juntas 2-4 cm
L3	Tamanho das lesões leucoplásicas simples ou múltiplas juntas > 4 cm
Lx	Tamanho não específico

Tabela 4 – Classificação Histológica da Leucoplasia

P	Patologia
P0	Sem epitélio displásico
P1	Epitélio displásico leve ou moderado
P2	Epitélio displásico severo
Px	Ausência ou presença de epitélio displásico não específico do relatório patológico

Tabela 5 - Fator de Segurança no Diagnóstico de Leucoplasia

C1	Evidência de uma só consulta, através da inspeção e palpação como único meio de diagnóstico, incluindo fotografias clínicas da lesão
C2	Evidência obtida pelo resultado negativo da eliminação dos fatores etiológicos suspeitos
C3	Semelhante a C2 mas complementada pelo pré tratamento com biópsia incisional no qual histopatologicamente, não foram observadas lesões definidas (diagnóstico histopatologicamente suportado)
C4	Evidência proveniente de cirurgia ou de exame patológico da peça ressecada

Para estadiar a leucoplasia oral, é tido em conta o tamanho da lesão e a presença ou ausência de displasia (Tabela 6). Consoante o estadiamento, a taxa de sobrevivência grandemente afetada, caindo para 30-50% no estadio III e IV, enquanto que nos casos em que a doença é detetada no estadio I, a taxa de sobrevivência é de 80% (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Tabela 6 – Estadiamento da Leucoplasia

Estadio	Sistema de estadiamento
1	L1P0
2	L2P0
3	L3P0 ou L1L2P1
4	L3P1 ou L P2

2.1.5. Diagnóstico Diferencial

Numa abordagem inicial, o clínico deve remover os possíveis fatores causais e reavaliar o paciente, passadas duas a quatro semanas, e no caso de ter havido alterações na aparência clínica da lesão, o clínico deve proceder então a uma biópsia (Boy, 2012).

A leucoplasia é um diagnóstico clínico-patológico, que só pode ser feita após exame histológico. Este exame histológico tem como principal objetivo não só excluir outras patologias que poderão ser responsáveis pela lesão branca, como também avaliar a presença e grau de displasia epitelial presente (Boy, 2012).

É importante que sejam excluídas outras lesões brancas da mucosa oral, como seja lesões liquenóides, líquen plano e outras doenças auto-imunes associadas a lesões brancas como o lúpus eritematoso discóide. A estomatite nicotínica, o leucoedema e candidíase hiperplásica, devem igualmente ser excluídas. O aspeto branco destas lesões resulta do efeito combinado do aumento da produção de queratina da superfície, espessamento das camadas epiteliais, e a afeção da vascularização sub-epitelial (Boy 2012, Abidullah *et al.*, 2014; Yardimci *et al.*, 2014). Na Tabela 2, encontra-se sistematizado os diagnósticos diferenciais para lesões brancas da mucosa oral, e os achados clínicos sugestivos.

Tabela 7 – Lesões e Doenças responsáveis por placas brancas orais (Brouns *et al.*, 2013)

Lesão	Critérios diagnósticos principais
Queimadura por aspirina	História de aplicação local de aspirina
Candidíase pseudomembranosa	Presença de pseudomembranas, frequentemente com padrão simétrico
Lesões de fricção	Desaparecimento da lesão quatro semanas após ter sido eliminado mecanismo suspeito
Leucoedema	Aspeto clínico, incluindo um padrão simétrico
Líquen plano	Aspeto clínico, incluindo padrão simétrico. Histopatologia não é diagnóstica só por si
Lupus eritematoso	Aspeto clínico, incluindo padrão simétrico, associado frequentemente a lesões cutâneas
Nevo branco esponjoso	História familiar, e aspeto clínico de padrão simétrico

2.1.6. Fatores de Risco

O tabaco é considerado o fator etiológico principal para a leucoplasia (Ahmadi-Motamayel *et al.*, 2013).

Vários estudos demonstram que mais de 80% dos pacientes com leucoplasia eram fumadores e os fumadores mais frequentemente apresentavam lesões múltiplas e de maiores dimensões que os pacientes com hábitos tabágicos mais reduzidos (Abidullah *et al.*, 2014).

O trauma mecânico por mordedura persistente, a prótese mal adaptada, entre outros fatores, são também considerados fatores que contribuem para a leucoplasia (Abidullah *et al.*, 2014).

O HPV pode também ser implicado na leucoplasia oral como um agente infeccioso. Comparativamente com a mucosa oral normal, o HPV é detetado frequentemente nas lesões orais displásicas e no carcinoma, e a infeção por HPV de genótipo de alto risco, é um fator de risco independente bem conhecido. De facto, a prevalência do HPV nas lesões

potencialmente malignas, varia entre 0 e 85%, havendo uma maior prevalência para os genótipos 16 e 18 (Amagasa, Masashi e Uzawa, 2011).

2.1.7. Transformação maligna

A leucoplasia oral é habitualmente benigna, mas pode progredir para carcinoma espinocelular oral com uma taxa de transformação maligna que varia entre 0,13% e 17,5% em períodos de observação entre 1 a 30 anos (Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011; Arnaoutakis *et al.*, 2013; Scully, 2014).

Sabe-se igualmente que existem determinados fatores de risco, que estão estatisticamente associados a um aumento do risco de transformação maligna (Tabela 8). Dentro destes fatores de risco, a presença de displasia epitelial, que geralmente se encontra associada ao tipo não homogéneo, subtipo eritroleucoplásico, é geralmente tido como sendo o indicador mais importante de transformação maligna, e o aspeto clínico é um indicador importante da existência de displasia (Amagasa, Masashi e Uzawa, 2011; Yang *et al.*, 2011; Scully, 2014; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015). De facto, comparativamente com o tipo homogéneo, o tipo não homogéneo apresenta um risco bastante acrescido de transformação maligna (Yang *et al.*, 2013).

A displasia ocorre em cerca de 30% das lesões leucoplásicas, enquanto, uma pequena percentagem demonstra já carcinoma espinocelular no estudo histológico (Carnelio *et al.*, 2011). A presença de heterogeneidade no interior das lesões clínicas, tais como áreas alternadas em espessura e cor está associado com um risco aumentado de transformação maligna (Boy, 2012).

Numa lesão que aparece como leucoplasia, em 16 % dos casos a lesão já é maligna, enquanto nas lesões leucoplásicas displásicas, foi reportado o risco de desenvolvimento de cancro a ser tão elevada quanto 43 % num tempo médio de 8,1 anos (Allegra *et al.*, 2010).

Sugere-se também que consoante o grau de displasia, o período de transformação maligna varie. Estes períodos são mais curtos, 5 anos ou menos para graus de displasia grave,

variando entre 5 e 25 anos no máximo, para aqueles pacientes como leucoplasia oral sem displasia (Amagasa, Masashi e Uzawa, 2011).

Muitos outros fatores se encontram associados ao aumento do risco de transformação maligna (Tabela 8). O tabaco é considerado como o fator de risco exógeno principal, bem como o álcool, que é considerado um fator sinérgico ao tabaco (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Tabela 8 - Fatores de Risco de Transformação Maligna da Leucoplasia (Amagasa, Masashi e Uzawa, 2011)

Género feminino
Período longo com leucoplasia
Leucoplasia idiopática (não fumadores)
Leucoplasia da língua e pavimento da boca
Tamanho da lesão superior a 200mm ²
Tipo não homogéneo
Presença de <i>Candida albicans</i>
Presença de displasia epitelial
Idades compreendidas entre os 60-70 anos
Hábitos tabágicos

Existem vários estudos que de facto comprovam que a transformação maligna, nas lesões tratadas com cirurgia, foi significativamente menor. Estudos demonstram uma percentagem de transformação maligna cerca de 12,9% em pacientes não tratados, comparativamente a 1,41% nos pacientes tratados cirurgicamente (Starzynska *et al.*, 2014).

Desta forma, acredita-se que o melhor tratamento seja a cirurgia com as margens de segurança adequadas, aliada a uma avaliação contínua, como forma de prevenir a transformação maligna (Amagasa, Masashi e Uzawa, 2011).

O desenvolvimento do cancro a partir da leucoplasia oral, raramente ou apenas ocasionalmente ocorre nos locais tratados cirurgicamente. Quando esta situação ocorre, geralmente deve-se a uma de três situações (Amagasa, Masashi e Uzawa, 2011):

- A lesão foi excisada sem margem de segurança apropriada, e a recorrência ocorre rapidamente no local tratado cirurgicamente.
- Alguns pacientes têm múltiplas leucoplasias, e apesar de uma ou mais ter sido removida cirurgicamente, as lesões remanescentes podem progredir para malignidade.
- A lesão foi excisada com margens próprias, ainda assim há recorrência no local a longo prazo devido a um ambiente oral não modificado.

2.2 Eritroplasia

2.2.1. Definição

A eritroplasia oral é considerada a lesão pré-maligna mais rara, e com a taxa de transformação maligna mais elevada, contudo existem poucos estudos que abordem exclusivamente esta patologia (Villa, Villa e Abati, 2011; Boy, 2012; Yang *et al.*, 2015 [b]).



Figura 2 – Eritroplasia (retirado de Boy, 2012)

Descrita inicialmente em 1911 como uma lesão na glândula do pênis, representativa de um processo maligno. O ponto exato em que a eritroplasia foi introduzida como um tipo específico de lesões da mucosa oral não se encontra bem estabelecido. Uma correlação direta entre a existência de eritroplasia e o desenvolvimento de cancro oral, só foi sugerida entre os anos 1960 e 1970 (Yang *et al.*, 2015 [b]).

Em 1978 a OMS definiu a eritroplasia oral como “qualquer lesão da mucosa oral que se apresenta como placas avermelhadas vermelho vivo que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como outra condição reconhecida” (Villa, Villa e Abati, 2011).

Atualmente, ela é definida como uma “mancha vermelha viva que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como outra doença definível” (Srivastava, 2014; Yardimci *et al.*, 2014).

2.2.2. Prevalência

A prevalência da eritroplasia oral é um tanto incerta, mas está descrita como variando entre 0,02% e 0,83% (Villa, Villa e Abati, 2011).

Tipicamente ela surge a partir dos 45 anos de idade, e ocorre maioritariamente na meia idade e nos idosos, sendo o género masculino aquele mais afetado (Boy, 2012; Yardimci *et al.*, 2014).

2.2.3. Características Clínicas

Clinicamente, a aparência da eritroplasia é caracterizada por uma alteração vermelha da mucosa, plana ou mesmo deprimida, sem um componente de placa (Villa, Villa e Abati, 2011; Yardimci *et al.*, 2014).

Geralmente ocorre como uma lesão solitária da cavidade oral, e sem sintomas. Contudo, alguns pacientes podem referir uma sensação de ardor e/ou dor (Villa, Villa e Abati, 2011; Yardimci *et al.*, 2014).

O facto de ocorrer frequentemente como uma lesão solitária, ajuda a diferenciar de outras lesões vermelhas mais generalizadas, como o líquen plano erosivo e a candidíase eritematosa (Boy, 2012). Quando coexistem alterações brancas e vermelhas, a lesão é denominada eritroleucoplasia (Villa, Villa e Abati, 2011; Yardimci *et al.*, 2014).

Por altura do diagnóstico, cerca de dois terços dos pacientes têm também outras lesões orais pré-malignas (Yang *et al.*, 2015 [a]).

Tipicamente as lesões de eritroplasia são inferiores a 1,5cm de diâmetro, podendo o seu tamanho ser inferior a 1cm ou superior a 4cm de diâmetro e ocorrem predominantemente no pavimento da boca, no palato mole, e nos pilares amigdalinos (Villa, Villa e Abati, 2011; Srivastava, 2014; Yardimci *et al.*, 2014).

O epitélio da eritroplasia é frequentemente atrófico e demonstra uma ausência de queratinização, contrariamente ao que ocorre na leucoplasia, em que o processo de queratose se encontra envolvido (Yang *et al.*, 2015 [b]).

2.2.4. Diagnóstico Diferencial

A eritroplasia deve ser distinguida de qualquer outra doença que clinicamente se apresente como uma lesão vermelha na cavidade oral, principalmente, lesões inflamatórias ou traumáticas (Yang *et al.*, 2015 [b]). Várias patologias podem ser confundidas com eritroplasia, sendo importante que o médico dentista tenha em consideração estas patologias no diagnóstico diferencial. Estas encontram-se listadas na Tabela 9.

Tabela 9 – Diagnósticos Diferenciais de Eritroplasia (Villa, Villa e Abati, 2011; Yardimci *et al.*, 2014).

• Candidíase Oral	• Purpura Oral
• Histoplasmose Oral	• Telangiectasia
• Tuberculose Oral	• Sarcoma de Kaposi
• Líquen Plano Oral Atrófico	• Carcinoma Espinocelular Oral em fase precoce
• Lupus eritematoso	• Irritação local
• Pênfigo	• Mucoside
• Hemangioma	• Reação a fármacos
• Glossite Romboide Mediana	

2.2.5. Fatores de Risco

O tabaco de mascar e os hábitos alcoólicos são fatores de risco importantes no desenvolvimento da eritroplasia (Yardimci *et al.*, 2014).

O tabaco de mascar, tem um efeito mais importante que o tabaco fumado, pelo contacto direto dos carcinogéneos com a mucosa oral, porque o tabaco de mascar, mantém-se na boca (Srivastava, 2014).

2.2.6. Transformação maligna

O risco de transformação maligna da eritroplasia é ainda mais elevado do que da leucoplasia com índices mitóticos e apoptóticos igualmente superiores. Num período de 20 anos, o risco de desenvolver cancro oral é de 42,2% para a leucoplasia, e de 95,0% para a eritroplasia (Lin *et al.*, 2010; Arnaoutakis *et al.*, 2013).

De facto, está descrito que cerca de 85% a 90% dos carcinomas espinocelulares orais se originaram de lesões de eritroplasia (Boy, 2012).

Devido à sua alta taxa de transformação maligna, o tratamento atempado e efetivo é mandatário, sendo que a cirurgia excisional é recomendada nas lesões com displasia grave ou carcinoma *in situ* (Yardimci *et al.*, 2014).

Nas amostras de tecido obtidas por biópsia, 91% dos casos de eritroplasia já tinha evidência de displasia, carcinoma *in situ*, ou mesmo carcinoma patológico. É importante ter em atenção estas características, porque as lesões de eritroplasia representam condições pré-malignas ou malignas, de uma magnitude mais grave comparativamente à leucoplasia (Yang *et al.*, 2015 [b]). As lesões maiores têm também maior probabilidade de ter epitélio displásico (Yang *et al.*, 2015 [a]).

A histologia é portanto o único método que com segurança, permite diferenciar se existe concomitantemente displasia, carcinoma *in situ*, ou carcinoma, tendo em consideração que até ao momento, ainda não está provada qualquer associação entre o aspeto clínico e o resultado histopatológico (Yang *et al.*, 2015 [b]).

É importante ter igualmente em atenção, a discrepância que por vezes pode existir entre a análise histológica da biópsia, e o resultado do tecido obtido por excisão (Yang *et al.*, 2015 [a]).

2.3. Líquen Plano

2.3.1. Definição

O líquen plano oral (LPO) é considerado uma doença inflamatória, autoimune, que pode afetar a pele, mucosa oral, mucosa genital, couro cabeludo ou unhas (Crincoli *et al.*, 2011; Usatine e Tinitigan, 2011).

A sua etiologia exata permanece desconhecida, embora na maioria dos casos, se crê que seja um processo multifatorial, resultante da interação de fatores genéticos, fisiológicos e infecciosos (Budimir *et al.*, 2014; Kamath, Setlur e Yerlagudda, 2015).

Os dados mais recentes, sugerem a hipótese de ser uma doença autoimune contra os queratinócitos basais, mediada pelas células T, na qual as células T CD8+ autocitotóxicas, induzem a apoptose dos queratinócitos e causam danos celulares na camada basal epitelial (Crincoli, *et al.*, 2011; Brzak *et al.*, 2012; Chatterjee *et al.*, 2012).

Têm sido reportadas possíveis causas para o LPO, como sejam reações alérgicas a materiais de restauração dentária, trauma local e infecções pelo vírus da hepatite B e C. Estão também descritas associações com a diabetes mellitus, doenças hepáticas, colite ulcerosa e hipertensão arterial. Fatores genéticos, estilo de vida, stress emocional também podem contribuir para sua patogênese (Chatterjee *et al.*, 2012; Sandhu *et al.*, 2014).



Figura 3 – Líquen plano oral (retirado de Ryan, Hegarty e Hodgson, 2014)

2.3.2. Prevalência

O LPO é uma doença mucocutânea relativamente comum, que ocorre mais frequentemente em pacientes de meia-idade, durante a quinta e sexta década de vida, com uma prevalência que varia de 0,1 a 4% na população geral, e embora raramente, também pode ocorrer na infância. O género feminino é geralmente mais afetado, com uma relação de 1,4:1, embora, alguns estudos não tenham encontrado diferenças significativas relativamente ao género dos pacientes afetados (Crincoli *et al.*, 2011; Usatine e Tinitigan, 2011; Brzak *et al.*, 2012; Chatterjee *et al.*, 2012; Sandhu *et al.*, 2014; Srivastava, 2014).

2.3.3. Características Clínicas

O LPO pode apresentar-se com sintomas de dor e sensação de ardor, tipicamente mais associado ao tipo erosivo ou atrófico, embora as lesões do líquen plano frequentemente podem ser também indolores (Srinivas *et al.*, 2011; Sandhu *et al.*, 2014; Arunkumar *et al.*, 2015).

Clinicamente, as lesões apresentam frequentemente um padrão simétrico bilateral, afetando tipicamente a mucosa oral, o dorso da língua e gengiva (Crincoli *et al.*, 2011; Srinivas *et al.*, 2011; Sandhu *et al.*, 2014). Estas lesões são descritas através dos 6 P's: Planar (achatado), Purpura, Poligonal, Pruriginosas, Pápulas e Placas (Usatine e Tinitigan, 2011).

Classicamente estão descritas 6 formas de líquen plano oral, enumeradas na Tabela 11. O tipo mais prevalente é o tipo reticular, embora em muitos pacientes, pode estar presente simultaneamente mais do que um tipo de lesão. Existe igualmente o tipo papular, em placa, atrófico, ulcerativo e o tipo mais raro, bolhoso. Os tipos atrófico, ulcerativo e bolhoso, geralmente são agrupados num termo dito tipo erosivo. Os tipos reticular, papular e em placa, geralmente não são percebidos pelos pacientes porque são tipicamente assintomáticos, enquanto o tipo erosivo é acompanhado por queixas de dor e ardor (Usatine e Tinitigan, 2011; Budimir *et al.*, 2014; Casparis *et al.*, 2015; Krupaa *et al.*, 2015).

Tabela 10 – Variantes de líquen plano oral e suas características (Usatine e Tinitigan, 2011; Patil *et al.*, 2012; Ryan, Hegarty e Hodgson, 2014)

Tipo de LPO	Características
Reticular	- Estrias finas brancas assintomáticas bilaterais (estrias de Wickham) com padrão circular e zona de eritema periférica - Ocorre na mucosa oral, língua, palato ou lábios
Papular	- Presente numa fase inicial da doença - Pontos pequenos e brancos que se confundem com a forma reticular
Placa	- Placas homogêneas bem demarcadas muitas vezes circundadas por estrias
Atrófico	- Alterações atróficas com eritema da mucosa oral - Estrias visíveis à periferia
Ulcerativo	- Úlceras dolorosas, eritematosas, que podem contrair infecções secundárias, como a candidíase.
Bulhoso	- Manifesta-se como vesículas cheias de líquido - Vesículas entre 4mm a 2cm

Alguns pacientes podem também desenvolver manifestações extra-orais em um ou mais locais, tal como lesões cutâneas, lesões genitais, e menos comum, lesões oculares, vesicais, laríngeas, óticas, gástricas e anais (Brzak *et al.*, 2012). Cerca de 15% dos pacientes com LPO têm manifestações cutâneas, que geralmente ocorrem várias semanas após o aparecimento das manifestações orais (Krupaa *et al.*, 2015).

2.3.4. Diagnóstico Diferencial

Tipicamente as lesões do líquen plano oral têm características clínicas, morfológicas e distribuição sugestivas e o diagnóstico, por vezes, pode-se basear apenas nos achados clínicos. Estrias brancas entrelaçadas (estrias de Wickham) que ocorrem bilateralmente na mucosa bucal posterior, é frequentemente patognomónico. Contudo estes achados característicos nem sempre ocorrem, e outras patologias podem-se assemelhar a esta doença, tais como lesões liquenoides, lúpus eritematoso, leucoplasia e doença enxerto

versus hospedeiro (Lavanya *et al.*, 2011; Brzak *et al.*, 2012). Na Tabela 10, encontram-se listados outros diagnósticos diferenciais e as suas características respectivas.

Tabela 11 – Diagnósticos diferenciais de líquen plano e respectivas características (Lavanya *et al.*, 2011; Usatine e Tinitigan, 2011; Kamath, Setlur e Yerlagudda, 2015).

Lesão	Características
Trauma por mordedura	Área branca sobre a mucosa oral onde os dentes ocluem
Leucoplasia	Placa branca aderente na mucosa oral não descamativa
Afta	Placa branca aderente na mucosa oral descamativa
Lesões liquenoides orais	Distribuição unilateral associada a história de toma de novo medicamento, ou associado a material de restauração
Lupus eritematoso	Padrão menos simétrico com estrias brancas mais delicadas e subtis que as estrias de Wickham
Pênfigo	Lesões eritematosas solitárias sem a presença de estrias brancas

2.3.5. Transformação maligna

A transformação maligna do LPO tem sido essencialmente reportado em homens com lesões de líquen plano na forma erosiva (Usatine e Tinitigan, 2011).

Vários estudos demonstram que o risco de transformação maligna é independente do tipo de LPO, enquanto outros, sugerem que o risco é maior nas formas erosivas e naquelas que se localizam no pavimento da boca. Embora o seu potencial maligno permaneça controverso, a sua taxa varia entre 0% a 12,5% (Brzak *et al.*, 2012; Budimir *et al.*, 2014; Casparis *et al.*, 2015).

2.4. Fibrose Submucosa

2.4.1. Definição

A fibrose submucosa é uma lesão potencialmente maligna que envolve uma reação inflamatória justa-epitelial, e subsequente fibrose da mucosa de revestimento do trato digestivo superior, o que inclui a cavidade oral, a orofaringe, e frequentemente o terço superior do esôfago. É caracterizada pela formação de vesículas juntamente com uma reação inflamatória do epitélio e alterações fibroelásticas na lâmina própria, com consequente atrofia o que conduz a rigidez da mucosa oral, formação de bandas fibróticas na bochecha, causando trismos e limitação da abertura da boca (Agarwal, Gupta e Tiwari, 2011; Agarwal *et al.*, 2013; Awan *et al.*, 2014).

Foi inicialmente descrita em 1952 como “mucosa oral atrofica idiopática”, e em 1953 foi utilizado pela primeira vez o termo fibrose submucosa oral. Em 1956 foi sugerido o seu potencial maligno, e confirmado em 1976 (Angadi e Rao, 2010; Angadi e Rekha, 2011; Ali *et al.*, 2014; Chan *et al.*, 2014).



Figura 4 – Fibrose Submucosa Oral (retirado de Angadi e Rekha, 2011)

A sua etiopatogenia, ainda não se encontra bem esclarecida. Vários mecanismos têm sido propostos referentes à sua etiopatogenia, nomeadamente, o aumento da síntese de colagénio, aumento da expressão de citocinas fibrogénicas, a deficiência da fagocitose de colagénio, polimorfismos genéticos, autoimunidade, deficiência de micronutrientes e de vitaminas. Sob a ação da noz de betel, os fibroblastos alteram o seu fenótipo, segregando maior quantidade de colagénio (Ali *et al.*, 2013; Awan *et al.*, 2014; Tak, Gupta e Bali, 2014).

2.4.2. Prevalência

A fibrose submucosa oral é mais prevalente na população asiática, principalmente na Índia, devido aos seus hábitos deletérios de mastigação de substâncias nocivas, e a sua prevalência no sudeste asiático varia entre 0,04% e 24,4% (Afroz *et al.*, 2012; Arakeri e Brennan, 2013; Kothari *et al.*, 2012; Alam *et al.*, 2013; Awan *et al.*, 2014). Como resultado da transmigração de populações, tem havido um aumento do número de casos noutros países (Ali *et al.*, 2013).

Apesar de existir grande variação de prevalência entre género nos diversos estudos, regra geral está descrita uma predominância do sexo masculino face ao sexo feminino. A fibrose submucosa ocorre nos vários grupos socioeconómicos, e tipicamente é diagnosticada entre a segunda e quarta década de vida, podendo contudo afetar qualquer faixa etária (Angadi e Rekha, 2011; More *et al.*, 2012; Ali *et al.*, 2013; Goel e Ahmed, 2015).

2.4.3. Características Clínicas

A sua apresentação clínica, depende muito do estadió da doença (Arakeri e Brennan, 2013). Inicialmente, a sua apresentação consiste numa sensação de ardor, com intolerância para alimentos quentes ou picantes, podendo existir vesículas particularmente no palato. Mais tarde, a ulceração e secura da boca, conduz a rigidez progressiva da mucosa oral, que limita a abertura da boca, dificuldade na mastigação, deglutição, perda da capacidade de degustação e trismo. Adicionalmente, pode haver diminuição da úvula, limitação da mobilidade da língua, placas vermelhas e brancas e eritema. Todos estes fatores dificultam uma boa higiene oral, e a inspeção da cavidade oral para avaliação da presença de cancro (Agarwal, Gupta e Tiwari, 2011; Kshirsagar, Chugh e Rai, 2010; Angadi e Rekha, 2011; Alshadwi e Bhatia, 2012; Arakeri e Brennan, 2013; Kothari, *et al.*, 2012; Alam *et al.*, 2013; Hebbar *et al.*, 2014).

Tipicamente, envolve o palato mole em 91,4%, a mucosa bucal em 72,4%, a região retromolar em 70,7%, e a língua numa menor prevalência, em 8,6% (Alam *et al.*, 2013).

A fibrose submucosa oral é dividida clinicamente em 3 estadios, estomatite, fibrose e sequelas. Durante a fase de estomatite, a mucosa oral contém áreas de eritema nas quais surgem vesículas. Estas vesículas, mais tarde rompem, originando úlceras que cicatrizam através de fibrose. A queixa de apresentação primária consiste em trismo progressivo resultante da fibrose da submucosa oral (Alshadwi e Bhatia, 2012).

2.4.4. Classificação da fibrose submucosa oral

Existem vários sistemas de classificação que se encontram listados nas tabelas 12, 13 e 14.

Tabela 12 – Classificação da fibrose submucosa oral (Hebbar *et al.*, 2014)

Grau 1	Ligeiro – qualquer característica clínica da fibrose submucosa oral e abertura inter-incisiva > 35mm
Grau 2	Moderada – Características clínicas da fibrose submucosa oral e abertura inter-incisiva 20-35mm
Grau 3	Grave – Características clínicas da fibrose submucosa oral e abertura inter-incisiva < 20mm
Grau 4A	Fibrose submucosa oral + outra lesão pré-maligna
Grau 4B	Fibrose submucosa oral com qualquer grau de displasia na biópsia
Grau 5	Fibrose submucosa oral + carcinoma espinocelular oral

Tabela 13 – Estadiamento clínico da fibrose submucosa oral (More *et al.*, 2012; Ali *et al.*, 2014; Hebbar *et al.*, 2014)

Estadio 1	Estomatite e/ou coloração branca da mucosa oral
Estadio 2	Presença de fibras em banda palpáveis na mucosa oral e/ou orofaringe com/sem estomatite
Estadio 3	Presença de fibras em banda na mucosa oral e/ou orofaringe e noutros locais da cavidade oral, com/sem estomatite
Estadio 4a	Qualquer dos estadios prévios + outra lesão potencialmente maligna
Estadio 4b	Qualquer dos estadios prévios + carcinoma oral

Tabela 14 – Estadiamento funcional da fibrose submucosa oral (More *et al.*, 2012; Ali *et al.*, 2014; Hebbar *et al.*, 2014)

M1	Abertura inter-incisiva $\geq 35\text{mm}$
M2	Abertura inter-incisiva $\geq 25\text{mm}$ e $<35\text{mm}$
M3	Abertura inter-incisiva $\geq 15\text{mm}$ e $< 25\text{mm}$
M4	Abertura inter-incisiva $<15\text{mm}$

2.4.5. Diagnóstico Diferencial

As lesões brancas são uma das alterações mais comuns encontradas na mucosa oral. Existe uma variedade de lesões malignas e pré-malignas que fazem o diagnóstico diferencial com a fibrose submucosa oral, nomeadamente, o líquen plano, a candidíase, a leucoplasia e a queratose sublingual. É importante o diagnóstico correto destes pacientes, dada a taxa elevada de transformação maligna da fibrose submucosa oral (Maqsood, Aman e Chaudhry, 2013).

A esclerodermia é também um diagnóstico necessário diferenciar da fibrose submucosa oral. Consiste numa patologia autoimune que afeta o tecido conectivo, caracterizada por fibrose intensa da pele com envolvimento dos órgãos internos. Embora também exista limitação da abertura da cavidade oral, microstomia e xerostomia, reabsorção óssea da mandíbula, aumento das fibras de colagénio nas camadas profundas da derme, e os testes serológicos, auxiliam na diferenciação com a fibrose submucosa oral (Prabhu *et al.*, 2014).

2.4.6. Fatores de risco

Considera-se a sua patogénese como sendo multifatorial, onde se encontram envolvidos vários fatores de risco como o hábito de mascar noz de betel, autoimunidade, alteração dos constituintes salivares, suscetibilidade genética e défice vitamínico e de micronutrientes prolongado (Agarwal, Gupta e Tiwari, 2011; Kshirsagar, Chugh e Rai, 2010; Angadi e Rekha, 2011; Afroz *et al.*, 2012; Agarwal *et al.*, 2013; Awan *et al.*, 2014; Goel e Ahmed, 2015).

Contudo, existe evidência clara que a noz de betel representa o fator de risco principal para o desenvolvimento da fibrose submucosa. O consumo de tabaco isolado não representa um fator de risco, todavia, outros estudos afirmam que existe associação. O consumo de álcool não está associado a um aumento o risco de desenvolver esta patologia (Angadi e Rao, 2010; Nayaka *et al.*, 2012; Ali *et al.*, 2013; Awan *et al.*, 2014; Tak, Gupta e Bali, 2014).

Os fatores químicos, mecânicos e térmicos, associados com o consumo da noz de betel, atuam em conjunto com um déficit de vitamina C e de ferro, contribuindo também para o desenvolvimento da fibrose submucosa oral, e como tal a sua suplementação é recomendada como adjuvante ao tratamento (Guruprasad *et al.*, 2014; Sharma *et al.*, 2014).

2.4.7. Transformação maligna

A sua taxa de transformação maligna varia entre 7% e 13%, mesmo após controlo dos hábitos orais, num período de 17 anos (Angadi e Rekha, 2011; Awan *et al.*, 2014).

3. Fatores de Risco para as Lesões pré-malignas

3.1. Tabaco

O consumo tabágico e alcoólico estão estabelecidos como fatores de risco para o desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas na cavidade oral, sendo o tabaco um fator mais importante que o álcool (Carrard *et al.*, 2011; Sujatha, Hebbar e Pai, 2012).

O consumo de tabaco, nas suas várias formas, é o fator de risco *major* para cancro oral e lesões potencialmente malignas, sendo a sua gravidade proporcional à duração do consumo, mais do que propriamente à idade de início do consumo (Chandra e Govindraj, 2012; Ahmadi-Motamayel *et al.*, 2013; Datta *et al.*, 2014).

O tabaco contém um número grande de carcinogénios, mas os mais significativos são os hidrocarbonos policíclicos aromáticos, aminas aromáticas e nitrosaminas (Chandra e Govindraju, 2012; Ahmadi-Motamayel *et al.*, 2013).

A maioria das lesões pré-malignas está mais associada ao hábito de mascar tabaco, do que propriamente ao tabaco fumado. A leucoplasia homogénea é mais frequente entre os fumadores, enquanto o não homogéneo é mais prevalente entre aqueles com hábito de mascar tabaco (Chandra e Govindraju, 2012; Agnihotri e Gaur, 2014).

Relativamente à eritroplasia, o tabaco de mascar é um fator de risco forte, mais associado que propriamente o tabaco fumado, tal como ocorre na leucoplasia (Srivastava, 2014).

O fumo do tabaco conduz a alterações da mucosa oral que precedem as alterações clínicas. Adicionalmente, os hábitos tabágicos aumentam a aneuploidia, resultando num aumento da suscetibilidade à carcinogénese (Agnihotri e Gaur, 2014).

O álcool, também tem sido implicado na carcinogénese oral, não como um fator etiológico específico, mas como adjuvante, tanto de forma independente, bem como sinergicamente com o tabagismo, sendo que o risco de desenvolver cancro oral é considerado 30 vezes maior quando existe a associação de tabaco e álcool (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015). O diagnóstico de lesões orais pré-malignas encontra-se bastante associado ao consumo de álcool (Hassona *et al.*, 2014).

Assim como o mascar tabaco, o hábito de mascar noz de betel é um hábito antigo, existente principalmente na Índia, sendo considerada carcinogénica para o ser humano (Sujatha, Hebbar e Pai, 2012; Datta *et al.*, 2014). Ela é a quarta substância psicoativa mais utilizada no mundo, a seguir à cafeína, álcool e nicotina. Contem várias substâncias carcinogénicas, e existe evidência crescente que quando consumida mesmo na ausência de consumo de tabaco, tem efeitos deletérios na cavidade oral. O mascar noz de betel está associado a um aumento do risco de leucoplasia e é considerado o principal fator de risco para a fibrose submucosa oral (Chandra e Govindraju, 2012; Anand *et al.*, 2014; Datta *et al.*, 2014).

Os pacientes que sofrem de cancro pulmonar ou de cirrose hepática, têm um risco

aumentado de desenvolver lesões orais pré-malignas, pelo que após o diagnóstico, deve ser realizado um exame oral de rotina, por serem um grupo de risco, pelo facto de existirem fatores em comum das lesões pré-malignas e o cancro pulmonar e cirrose hepática, como sejam o tabaco e álcool (Salaric *et al.*, 2014).

3.2. Condições Orais

Relativamente à má higiene oral e ao sangramento gengival como fatores de risco, determinados estudos encontram associação, mesmo quando a informação é ajustada para os consumos tabágicos e alcoólicos, contudo outros estudos não foram capazes de demonstrar essa mesma associação (Carrard *et al.*, 2011).

Também tem sido observado aumento do risco de cancro oral nos pacientes com certas doenças hereditárias, como a anemia de Fanconi (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

3.3. HPV

A infeção por HPV tem sido investigada recentemente como um possível fator de risco para carcinoma espinocelular oral (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015). Os pacientes com carcinomas HPV positivos têm menor probabilidade de ter um consumo de tabaco ou álcool, comparativamente àqueles com carcinoma HPV negativo, o que reforça a hipótese de que a infeção por este vírus poderá ser um cofator para a carcinogénese pelo menos em alguns locais (Torre *et al.*, 2015).

Alguns estudos têm também demonstrado uma associação entre a infeção por HPV e a existência de lesões pré-malignas, sendo que a infeção é 2 a 3 vezes mais prevalente naqueles pacientes com leucoplasia por exemplo. Nas estirpes de alto risco, a associação é ainda mais evidente, o que reforça a hipótese que este agente poderá ter um papel causativo nas lesões de leucoplasia e eritroplasia. A prevalência de infeção por HPV nas lesões pré-malignas varia de forma extrema tanto quanto entre 0% e 100% (Torre *et al.*, 2015). Outros vírus, tais como vírus Epstein-Barr ou vírus da hepatite C podem também estar relacionados com o cancro oral (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

3.4. Diabetes *Mellitus*

Existe um número considerável de patologias orais associadas à diabetes *mellitus*. Vários estudos epidemiológicos demonstraram que a diabetes *mellitus* é um fator de risco para tumores orais bem como lesões pré-malignas. Encontra-se associado a eritroplasia, leucoplasia e líquen plano, e no caso do líquen plano, acredita-se que a disfunção endócrina se correlaciona com defeitos imunológicos que contribuem para o seu desenvolvimento (Saini *et al.*, 2010).

4. Métodos de Diagnóstico

As *guidelines* para o diagnóstico precoce do cancro da cabeça e do pescoço do Reino Unido foram publicadas em 2005, definindo critérios de referência urgente de lesão suspeitas e a *British Dental Association* recomenda que o rastreio por exame visual sistemático deva ser realizado antes de iniciar um novo tratamento (Awan, Morgan e Warnakulasuriya, 2011).

Numa abordagem inicial, deve ser avaliada a condição dentária, a presença de quaisquer substâncias irritantes locais, doenças sistémicas ou genéticas, hábitos do paciente, história do tabagismo, e consideradas em conjunto com a avaliação histológica, essencial ao diagnóstico (Shetty *et al.*, 2011; Carretas-Torras e Gay-Escoda, 2015).

A menos que uma lesão tenha características que obriguem a biópsia imediata, os profissionais da saúde oral devem eliminar as causas potenciais, como minimizar fontes de fricção, e reavaliar o paciente em 10 e 14 dias, porque habitualmente, as áreas inflamatórias crónicas e as lesões traumáticas, resolvem ou diminuem de tamanho neste período de tempo. Se a lesão ainda está presente, deve ser suspeita de cancro oral, e é necessária a biópsia e encaminhamento para um especialista em medicina oral (Villa, Villa e Abati, 2011).

A deteção precoce dessas lesões pode prevenir transformação maligna, para além de que os atrasos de diagnóstico, são apontados como o principal motivo da mortalidade elevada do cancro oral (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011). O diagnóstico atempado permite também

umentar a probabilidade de cura, e reduzir significativamente o grau de deformidade (Viswanathan *et al.*, 2015).

Portanto, é importante melhorar a capacidade dos médicos dentistas para detetar eventuais lesões relevantes na fase inicial, a fim de interromper a cadeia de progressão para o cancro. Na verdade, os dentistas gerais podem ser os primeiros a identificar tais lesões e, portanto, devem ser capazes de reconhecê-los e instituído um tratamento adequado, como biópsia ou encaminhamento precoce. Além disso, os médicos podem se concentrar em educar seus pacientes sobre os fatores de risco do cancro oral, além de mudança de comportamentos de risco (Villa, Villa e Abati, 2011).

Existem por isso diversas técnicas de diagnóstico e testes auxiliares disponíveis no mercado, com diferentes valores de sensibilidade e especificidade (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Awan *et al.*, 2012). Os meios auxiliares de diagnóstico mais comumente usados para auxiliar o clínico na escolha do local de biópsia mais apropriado incluem bochecho com azul de Toluidina e autofluorescência de tecidos (Boy, 2012).

A melhor técnica de diagnóstico é aquela em que temos a experiência e formação suficiente para a executar. Definitivamente, a biópsia de tecido e o exame histopatológico devem permanecer como o *gold standart* para o diagnóstico de cancro oral. Com a citologia pode-se obter células individuais, que podem ser analisadas utilizando técnicas sofisticadas como citomorfometria e a análise molecular, ou podem ser utilizadas técnicas mais simples, tais como o azul de toluidina. Em todas estas técnicas foram alcançados bons resultados. Por outro lado, técnicas óticas e técnicas de diagnóstico imagiológico, também provaram ser particularmente uteis, mas são ainda necessários mais estudos (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

4.1. Coloração

As técnicas de coloração são um conjunto de métodos que recorrem a uma série de pigmentos de forma a salientar principalmente as células com uma taxa de divisão celular alta, tal como ocorre nas células neoplásicas, indicando o melhor local para realização de biópsia (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

4.1.1. Azul de Toluidina

O azul de toluidina é o corante mais utilizado para deteção de lesões orais pré-malignas e carcinoma espinocelular oral (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Permite a deteção precoce do cancro oral nos pacientes em risco e funciona como método auxiliar na seleção de locais para biópsia e cirurgia. Ao contrário da microscopia direta, a coloração por azul de toluidina não necessita de equipamento complexo, sendo por isso simples de utilizar. Contudo, o risco de falsos positivos pode ser tão alto quanto 30% (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Shetty *et al.*, 2011; Stephen *et al.*, 2013).

O azul de toluidina é um corante metacromático acidofílico do grupo tiazina com a principal característica de corar os componentes teciduais ácidos (Awan *et al.*, 2012; Chaudhari *et al.*, 2013; Carretas-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Este teste baseia-se no facto de que em células displásicas e anaplásicas podem conter quantitativamente mais ácidos nucleicos e que um epitélio displásico perde alguma coesão, facilitando a penetração do corante e a sua retenção nas células neoplásicas, enquanto as células da mucosa normais não permitem a retenção do corante (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Awan *et al.*, 2012; Chaudhari *et al.*, 2013). O azul de toluidina cora preferencialmente as células que se encontram em divisão celular, como acontece na inflamação, nas lesões displásicas e no carcinoma invasivo (Scheer *et al.*, 2011; Awan *et al.*, 2012).

Quando existe uma lesão neoplásica evidente, não há diferença entre o exame clínico e a coloração azul de toluidina, mas quando o exame clínico parece negativo, então a coloração azul de toluidina é mais sensível na identificação de lesões suspeitas (Allegra *et al.*, 2010).

Os valores de sensibilidade e especificidade variam grandemente de estudo para estudo. A sensibilidade está descrita como variando entre 93,5% e 97,8%, e a especificidade varia entre 73,3% e 92,9%, valores obtidos em meta-análises recentes (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Tem sido assunto de debate, a intensidade de coloração e a sua interpretação como teste positivo. Em vários estudos, não tem sido evidenciada diferença relativamente ao grau de coloração consoante o grau de displasia da lesão em questão. Existe contudo estudos que afirmam que todas as lesões com grau de displasia severa serão coradas apresentando cor azul escura. É por isso importante salientar, que lesões em que o corante seja retido, terão um risco acrescido de transformação maligna. Esta teoria precisa ainda de estudos adicionais que a comprovem (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Awan *et al.*, 2012).

O azul de toluidina é portanto um método de rastreio importante a ser utilizado nas populações de alto risco, capaz de identificar lesões de alto risco com maior sensibilidade comparativamente às de baixo risco (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Awan *et al.*, 2012). Foi demonstrado que nos doentes de maior risco, a sua utilização permite reduzir em aproximadamente 50% as biópsias a lesões benignas (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

A sua simplicidade de aplicação é uma característica atrativa para a sua utilização na prática clínica. Deve contudo ter sido sempre em consideração, que este exame deverá ser correlacionado com as características clínicas, e quando uma lesão seja corada, deverá ser submetida a biópsia (Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

4.1.2. Azul de metileno

O azul de metileno tem sido utilizado na deteção de cancros gástricos, prostáticos e vesicais, encontrando-se também validada a sua aplicação na deteção do cancro oral e lesões pré-malignas e o seu método de captação assemelha-se ao do azul de toluidina (Riaz *et al.*, 2013).

Esta técnica vai corar as células com características acidofílicas e pode penetrar nas células com aumento anormal de ácidos nucleicos. Por ter tido resultados semelhantes ao azul de toluidina, e devido à sua baixa toxicidade e preço mais barato que o azul de toluidina, poderá ser considerado um substituto a larga escala para rastreio nos pacientes de alto risco (Riaz *et al.*, 2013; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

A sua sensibilidade varia entre 87% e 94%, e a sua especificidade é de cerca de 84% (Chaudhari *et al.*, 2013; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

4.1.3. Lugol

O lugol tem afinidade para o glicogénio das células epiteliais, corando de castanho-escuro a mucosa normal que é abundante em glicogénio e na mucosa anormal, como nas áreas de atrofia, queratinização, displasia ou carcinoma, o epitélio perde o seu glicogénio, pelo que não cora, ou cora parcialmente (Chaudhari *et al.*, 2013; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Aparentemente o lugol pode ser considerado uma alternativa no diagnóstico de lesões pré-malignas, com boa sensibilidade 94,7% e especificidade 83,8% (Chaudhari *et al.*, 2013).

4.1.4. Coloração de iodo

A coloração de iodo pode ser facilmente executada e ajuda na determinação das margens cirúrgicas para a recessão local da lesão (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Para a determinação das margens cirúrgicas, estudos concluíram que o tamanho da lesão microscópica, face ao da lesão macroscópica, era no máximo até 4,36mm para além do bordo identificado macroscopicamente. Assim sendo, preconiza-se que as lesões identificadas como sendo potencialmente malignas, após a coloração de iodo, sejam cirurgicamente removidas com uma margem de segurança de 5mm (Amagasa, Yamashiro e Uzawa, 2011).

A sua sensibilidade e especificidade variam entre 86-92% e 90-100% (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

4.2. Sistemas de detecção baseados em luz

São aparelhos de fontes de luz especiais desenhados de acordo com as propriedades de reflexão dos tecidos e a sua autofluorescência que partem do pressuposto que um tecido neoplásico tenha as suas propriedades metabólicas modificadas, e como tal, perfis de reflexão de luz diferentes (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

4.2.1. Autofluorescência

A autofluorescência é uma técnica que pode ser utilizada para facilitar a visualização e seguimento do cancro oral e das lesões pré-malignas orais (Awan, Morgan e Warnakulasuriya, 2011).

A técnica consiste na iluminação das lesões suspeitas com luz monocromática, e o processo de excitação dos fluoróforos endógenos torna o tecido fluorescente. As modificações celulares resultam na alteração da concentração de fluoróforos e como tal, perda de fluorescência, desde modo, foram evidenciadas diferenças marcadas no espectro de autofluorescência de tecidos saudáveis (500nm) comparativamente a lesões malignas (635-705nm) (Awan, Morgan e Warnakulasuriya, 2011; Scheer *et al.*, 2011; Boy, 2012; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015). A sua sensibilidade é de 97% e especificidade de 95,8% (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Tendo em conta as diferentes regiões anatómicas da cavidade oral, um espectro de autofluorescência praticamente idêntico foi observado nos indivíduos saudáveis, à exceção do dorso da língua e do bordo vermelhão dos lábios, que apresentam características diferentes de autofluorescência provocada por porfirinas endógenas (Scheer *et al.*, 2011).

4.2.1.1. VELscope®

O VELscope® é um teste simples, não invasivo que permite a visualização de alterações precoces na mucosa, de lesões pré-malignas e malignas não visíveis a olho nu, utilizando os princípios da autofluorescência dos tecidos, através de uma emissão de luz com

comprimento de onda de 400-460nm, excitando os fluoróforos intrínsecos produzindo autofluorescência cor verde pálida. O tecido anormal, devido à perda dos fluoróforos, aparece como escuro contrastando com o tecido envolvente (Scheer *et al.*, 2011; Bhatia, Matias e Farah, 2014).

O processamento de imagem digital pode ser utilizado para delinear as lesões suspeitas em tempo real (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015). Contudo não distingue de forma fiável as lesões benignas, das com displasia ou de carcinoma espinocelular oral, sobrevalorizando as anormalidades visíveis (Awan, Morgan e Warnakulasuriya, 2011; Scheer *et al.*, 2011; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Uma vez que o carcinoma espinocelular oral pode desenvolver-se a partir de tecido inflamado, é sugerido uma manobra de pressão com depressor transparente. Esta manobra permite reduzir o fluxo sanguíneo, e normalizar o padrão de autofluorescência se se tratar de uma lesão inflamatória, tal não ocorre quando a lesão é pré-maligna. (Scheer *et al.*, 2011; Awan, Morgan e Warnakulasuriya, 2011).

Deste modo, é importante frisar que os resultados devem, por isso, ser correlacionados com uma interpretação clínica cuidadosa, sendo que esta atitude de associação permite aumentar a sensibilidade e especificidade da avaliação (Bhatia, Matias e Farah, 2014).

4.2.1.2. Identafi 3000®

Comparativamente ao VELscope®, é mais pequeno e como tal com acesso mais fácil a todos os tecidos na cavidade oral que combina imagem anatómica com fluorescência, fibra ótica e microscopia confocal, para delinear precisamente a área de lesão. Um estudo demonstrou uma sensibilidade de 82% e uma especificidade de 87% em diferenciar entre as lesões orais neoplásicas e não neoplásicas mas são necessárias mais investigações para delinear a utilidade clínica deste aparelho (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

4.3. Biópsia e técnicas histológicas

O método de diagnóstico considerado *gold standard* para lesões orais pré-malignas ou carcinoma espinocelular oral é a biópsia e a análise histológica (Czerninski *et al.*, 2014).

É importante selecionar um local da biópsia que seja representativo das lesões epiteliais mais significativas presentes na mucosa, o que para o olho clínico, mesmo experiente, pode ser difícil, levando a necessidade de múltiplas biópsias e por vezes atrasos no diagnóstico. Caso o médico dentista não se sinta confortável a realizar biópsias, o paciente deve ser encaminhado (Boy, 2012; Stephen *et al.*, 2013). É importante também ter em consideração, que nenhum anatomopatologista, poderá garantir completamente, através da análise de uma amostra proveniente de biópsia, a exclusão de carcinoma *in situ*, ou carcinoma invasivo, porque a amostra poderá não ser representativa (Scully, 2014).

Um dos indicadores de prognóstico mais útil de malignidade é a gravidade da displasia epitelial, avaliado com uma biópsia, que permite o exame histológico e categorização em leve, moderada e grave (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Para além de evidenciar a presença ou não de displasia, a análise histológica permite avaliar o grau de proliferação e morte celular. Estes dois parâmetros são úteis na determinação de pacientes com risco acrescido de desenvolver carcinoma espinocelular, mas são também determinantes prognósticos. A diminuição do índice apoptótico e o aumento do índice proliferativo correlacionam-se com o aumento da gravidade da lesão (Viswanathan *et al.*, 2015).

As técnicas histológicas permitem a confirmação de um diagnóstico clínico provisório, em circunstâncias em que não há causa evidente para uma lesão, ou quando não existe resolução após tratamento conservador apropriado. Providencia um diagnóstico ao médico dentista, de forma que este proceda ao seu tratamento adequado (Czerninski *et al.*, 2014).

Foram evidenciadas diferenças entre a biópsia incisional comparativamente à biópsia excisional no que refere ao diagnóstico de lesões pré-malignas orais. Conclui-se que a biópsia incisional pode não fornecer uma amostra representativa de tecido, e que a excisão

completa da lesão continua a ser essencial, não apenas para estabelecer o diagnóstico, mas também para facilitar o tratamento precoce eficaz, tanto das lesões displásicas como de lesões neoplásicas iniciais, sobretudo numa fase em que o carcinoma espinocelular oral é clinicamente indetetável (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

É importante ter em consideração as margens de segurança, para assegurar que a lesão é removida completamente, quando se realiza uma biópsia excisional, estas devem ser de 1mm se a excisão é realizada com bisturi, e de 5mm se realizada com Laser de Dióxido de Carbono (CO₂) (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

4.4. Técnicas citológicas

A citologia é o estudo microscópico de amostras de células, obtidas da superfície da mucosa, através de esfregaços, raspagens ou lavados, ou obtidas de locais internos através de aspiração por agulha fina (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

O estudo citológico da cavidade oral é simples e rápido, não invasivo e relativamente indolor (Seijas-Naya *et al.*, 2012). É útil em estabelecer um diagnóstico mais definitivo nas lesões mucosas de alto risco, não tendo qualquer valor em detetar alterações da mucosa que não são visíveis a olho nu (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Tem sido relativamente desconsiderada devido ao seu alto número de falsos negativos, provavelmente devido a uma amostra inadequada, erros técnicos e um *design* pobre dos instrumentos utilizados. Recentemente, tem sido utilizada a citologia exfoliativa como métodos mais sofisticados de análise de ácido desoxirribonucleico (DNA) e análise molecular, o que conduz à sua melhoria na qualidade e fiabilidade no diagnóstico de cancro (Seijas-Naya *et al.*, 2012).

Geralmente nos estudos são revistas essencialmente duas técnicas, a citologia exfoliativa, que consiste no estudo de células que se desprendem naturalmente ou artificialmente da mucosa oral, ou a citologia de base líquida, em que a amostra é colocada em meio líquido, sendo fixa imediatamente evitando assim a degeneração da amostra (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

A citologia exfoliativa é baseada na fisiologia do epitélio. Um epitélio normal é exposto a exfoliação regular, mas a presença de uma doença benigna ou a ocorrência de transformação epitelial maligna, causa a perda de adesão celular e permite a coleção de células para análise microscópica. Nesta análise, são evidenciadas alterações morfológicas das células, resultantes de anomalias moleculares (Verma *et al.*, 2015).

Consoante a técnica utilizada de citologia, obtém-se valores de sensibilidade e especificidade diferentes. Na técnica OralCDx[®] em que é utilizada uma escova especializada, a sensibilidade e especificidade são respetivamente de 83,1% e 100%. Já o Cytobrush[®]Plus GT tem uma sensibilidade de 55% e especificidade de 100% (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

É importante salientar que a citologia não substitui a necessidade de biópsia, e que resultados negativos, não excluem a existência de displasia do epitélio ou carcinoma espinocelular oral. É considerada um suplemento à biópsia, estando indicada na deteção e seguimento, de lesões orais pré-malignas ou malignas (Verma *et al.*, 2015).

4.5. Análise molecular

A classificação das lesões orais potencialmente malignas por métodos moleculares parece ser promissor, porque permite reduzir a variabilidade intra e inter-observador na análise histológica. O cancro oral surge como resultado da acumulação de alterações genéticas em oncogenes e genes supressores tumorais. Essas alterações genéticas são importantes para predizer o risco de transformação maligna. Por outro lado, numerosas regiões cromossómicas têm sido associadas com a carcinogénese precoce do carcinoma espinocelular oral, e deve portanto, ser analisados em paralelo. O desenvolvimento de abordagens moleculares para identificar biomarcadores preditivos, poderia ser utilizada para a deteção precoce, prognóstico e intervenção do cancro oral (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

4.6. Técnicas de diagnóstico de imagem

As técnicas de diagnóstico por imagem são divididos em técnicas radiográficas, medicina nuclear, ressonância magnética e ecografia. A tomografia de emissão de positrões (PET) é uma técnica de imagem funcional que fornece informações sobre o metabolismo do tecido e a tomografia de coerência ótica (OCT), é uma modalidade de imagem de alta resolução não invasiva, capaz de imagem da secção transversal de tecido biológico utilizando sinais refletidos a partir de diferentes camadas dentro do tecido para reconstruir imagens estruturais (Chaudhari *et al.*, 2013; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

A polarimetria é uma técnica que mede os efeitos de polarização da luz espelhada a partir de suspensões de bactérias para produzir informações úteis para caracterização da amostra. Esta técnica permite visualizar diferentes fatores, úteis na diferenciação entre os tecidos cancerígenos tecidos benignos. A polarimetria em conjunto com OCT podem fornecer informações úteis para o rastreio de cancro oral, sendo particularmente útil para mapeamento de áreas de cancro em mucosas com múltiplas lesões, bem como identificar as margens da lesão (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

A imagiologia de banda estreita é uma técnica endoscópica inovadora com o potencial de melhorar a capacidade diagnóstica da endoscopia padrão de luz branca, inicialmente desenvolvida para o uso no trato gastrointestinal, mas atualmente, utilizada noutras áreas como na avaliação da árvore respiratória, trato urinário e trato aerodigestivo superior (Tan *et al.*, 2012).

Esta técnica permite aumentar o contraste do tecido, realçando os contornos e padrões dos vasos sanguíneos, ou a microvasculatura intraepitelial, na superfície da mucosa, por empregar as características do espectro de luz, sem o recurso a contrastes específicos (Tan *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2013).

A imagiologia de banda estreita, associada a ampliação de imagem, revela-se um método útil no diagnóstico precoce de cancro devido à observação da arquitetura vascular, particularmente dos capilares intraepiteliais. Permite também determinar a profundidade de invasão e a margem de receção (Takano *et al.*, 2010).

5. Tratamento

Existem várias modalidades de tratamento, habitualmente divididas entre cirúrgicas e não cirúrgicas (Pathak *et al.*, 2015). O tratamento cirúrgico inclui laser, criocirurgia e a excisão completa e as modalidades não cirúrgicas podem também ser consideradas para determinados pacientes, através de uma vigilância regular, controlo e redução dos fatores de risco, tais como tabaco e álcool, e tratamento farmacológico como seja os retinoides, carotenoides, vitaminas, bleomicina e antimicóticos, por exemplo (Balasundaram *et al.*, 2014; Yardimci *et al.*, 2014). As opções não cirúrgicas estão contudo associadas a altas taxas de recorrência e nas lesões dispersas pode ainda ser considerada a terapia fotodinâmica (Vohra *et al.*, 2014; Yardimci *et al.*, 2014).

Apesar dos avanços realizados nas técnicas cirúrgicas, a remoção de tecidos moles na cavidade oral, tem frequentemente um impacto negativo na qualidade de vida do paciente, particularmente nos mecanismos de deglutição e fala (Arnaoutakis *et al.*, 2013).

As várias modalidades de tratamento, como a eliminação da exposição, quimioprevenção, e terapias ablativas, permitiram a redução da mortalidade a nível mundial de 87% para 23%. O tipo de tratamento depende de vários fatores como o tamanho, o aspeto clínico e a histologia da lesão (Carnelio *et al.*, 2011).

5.1. Tratamento Cirúrgico

O tipo de tratamento considerado como *gold standard* das lesões pré-malignas de alto grau clinicamente evidentes são a excisão cirúrgica e a terapia Laser de CO₂ (Carnelio *et al.*, 2011; Arnaoutakis *et al.*, 2013; Yardimci *et al.*, 2014; Pathak *et al.*, 2015).

Nos casos em que não existe displasia ou existe displasia ligeira, a decisão de vigiar ou tratar definitivamente, é muitas vezes influenciada pelo local da lesão e pelo subtipo clínico da leucoplasia. Quando as lesões demonstram carcinoma *in situ*, ou fases iniciais de carcinoma espinocelular oral invasivo, é necessária a excisão com margens de segurança, e na literatura existe pouca discordância face a este aspeto. Nos casos da displasia moderada a grave, ou ligeira em locais de alto risco, as opções de tratamento

são variadas e existe uma falta de consenso relativamente à modalidade de tratamento definitivo (Balasundaram *et al.*, 2014).

Muitas vezes, a excisão cirúrgica é preferida relativamente à terapia com Laser, pois permite a análise das margens e diagnóstico da lesão, mas tanto a excisão como a terapia com Laser previnem significativamente a progressão para uma lesão maligna (Arnaoutakis *et al.*, 2013). A criocirurgia tem igualmente um problema semelhante, pois não permite uma amostra de tecido para análise histológica (Balasundaram *et al.*, 2014).

Assim que é realizada uma biópsia e é determinado o diagnóstico de displasia epitelial, a restante lesão deverá ser completamente removida, devido ao risco de malignização (Arnaoutakis *et al.*, 2013).

Quando a lesão é removida com uma profundidade de 5mm, o que ocorria essencialmente antes de 2009, esta profundidade atinge a camada muscular, resultado num processo de cicatrização mais evidente, e os pacientes muitas vezes referem uma sensação de dureza e rugosidade no local da cirurgia. Depois de 2009, a profundidade recomendada é de 2mm, porque a displasia ocorre acima da membrana basal, e esta profundidade permite reduzir a cicatriz residual (Yang *et al.*, 2015 [a]).

Está demonstrado que a taxa de transformação maligna é significativamente reduzida quando a leucoplasia é tratada cirurgicamente (Seoane *et al.*, 2013). Para além disso, a cirurgia tem utilidade na deteção precoce de cancro nas lesões em que este inicialmente não foi diagnosticado pela biópsia (Balasundaram *et al.*, 2014).

Apesar do tratamento cirúrgico, a lesão pré-maligna pode recorrer, estando descritas taxas de recorrência que variam entre 10% e 35% (Yardimci *et al.*, 2014).

5.2. Laser CO₂

O tratamento com laser de CO₂ é um dos métodos de laser mais eficientes e benéficos em medicina dentária (Agha-Hosseini, Moslemi e Mirzaii-Dizgah, 2012). A excisão de lesões pré-malignas com o intuito de prevenir a transformação maligna, tem melhorias

consideráveis relativamente à morbilidade pós-tratamento, quando comparada com a excisão e/ou radioterapia, necessárias nos casos em que há doença invasiva. Atualmente existem vários tipos de Laser (Nd:YAG, Er:YAG, CO₂), sendo que o laser de CO₂ é o mais comumente utilizado (Yang *et al.*, 2011; Seoane *et al.*, 2013).

Embora a cirurgia não previna completamente a transformação maligna das lesões pré-malignas, a taxa de transformação reduz significativamente com este tratamento. O laser de CO₂ demonstrou ser eficaz com baixa morbilidade e possui diversas vantagens, tem efeito hemostático mantendo o campo cirúrgico sem sangue, pode remover lesões de forma precisa porque não provoca electrocontração tecidual durante o procedimento e esteriliza o campo. O pós-operatório é também melhor, pelo dano tecidual ser mínimo, a inflamação e dor são menores, a cicatrização tecidual após a cirurgia é excelente e permite mobilidade satisfatória da mucosa oral (Carnelio *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2011; Seoane *et al.*, 2013).

5.3. Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica é reconhecida como uma intervenção minimamente invasiva útil no controlo das lesões pré-malignas e cancerígenas em estadio inicial, podendo ser utilizada repetidamente sem o risco de efeitos adversos cumulativos, e resulta numa formação mínima cicatricial ou sem cicatriz alguma. Fatores tais como metodologia fácil, ausência de toxicidade cumulativa e a sua superioridade de cura, aumentam o seu valor terapêutico (Lin *et al.*, 2010; Swain, Kumar e Richa, 2012; Arnaoutakis *et al.*, 2013).

Esta terapêutica permite uma ativação local provocada pela exposição de luz com comprimento de onda específico, de um fotossensibilizador administrado localmente ou sistémico, que é acumulado nas células tumorais (Swain, Kumar e Richa, 2012; Pietruska *et al.*, 2014).

Esta interação produz espécies reativas de oxigénio que causa danos oxidativos conduzindo à necrose e apoptose das células tumorais (Vohra *et al.*, 2014). Pode ainda danificar indiretamente as células do tumor através do dano do endotélio vascular e por

iniciar uma resposta imune contra o tumor remanescente (Lin *et al.*, 2010; Swain, Kumar e Richa, 2012).

O seu mecanismo de ação não é completamente compreendido, mas parece ser direcionado para as células hiperproliferativas, capazes de fazer um *uptake* seletivo (Pietruska *et al.*, 2014).

É conhecido que vários tipos de lesões respondem a este tipo de tratamento, contudo é preciso ter em consideração que determinadas características, como o tamanho da lesão, espessura da camada de queratina e a presença de displasia influenciam os resultados (Swain, Kumar e Richa, 2012; Vohra *et al.*, 2014).

A própria localização das lesões pode igualmente influenciar o grau de resposta. Por exemplo, regressão completa ou parcial foi observada em 79% dos casos quando a lesão se encontrava na bochecha ou lábios, comparativamente a 67% quando afetavam a língua ou gengiva. Vários estudos sugerem que a terapia fotodinâmica é mais eficaz quando realizada duas vezes por semana (Pietruska *et al.*, 2014).

De entre todas as lesões pré-malignas a hiperplasia oral verrucosa demonstrou uma resposta completa, quando tratada uma vez por semana durante 1-6 semanas, e na eritroplasia, foi observada uma resposta completa em 66-95% dos casos. O sucesso da terapia fotodinâmica nestes dois tipos de lesão deve-se à espessura fina de queratina, ao aumento da área de superfície e ao epitélio mais displásico e portanto mais permeável (Lin *et al.*, 2010; Swain, Kumar e Richa, 2012).

Relativamente às lesões pré-malignas displásicas, estas apresentam uma fina camada de queratina, aumento da permeabilidade e divisão celular epitelial acelerada, características que facilitam a penetração e retenção do fotossensibilizador e consequente destruição celular pela terapia fotodinâmica (Vohra *et al.*, 2014).

A taxa de recorrência da terapia fotodinâmica varia, sendo nenhuma durante 35 meses de seguimento, ou tão alta quanto 36% (Vohra *et al.*, 2014; Yardimci *et al.*, 2014).

5.4. Quimioprevenção

A quimioprevenção deve ser ponderada no paciente em que o tamanho, a localização da lesão ou o estado de saúde do paciente, tornem a remoção cirúrgica difícil. Os beta-carotenos e os retinoides são os suplementos antioxidantes mais comumente utilizados. Contudo, embora tenham sucesso, a sua taxa de eficácia a longo prazo é incerta e não traz resultados a longo termo (Carnelio *et al.*, 2011; Arnaoutakis *et al.*, 2013).

Vários estudos têm-se analisado os resultados do tratamento com estes compostos. Pacientes com leucoplasia tratados com beta-caroteno tiveram melhorias, sem efeitos secundários, contudo existe pouca informação quanto à taxa de recorrência após interrupção do tratamento (Carnelio *et al.*, 2011).

Relativamente aos compostos retinoides, está demonstrado que causam uma remissão temporária da leucoplasia oral, contudo existe uma grande percentagem de pacientes que experienciam efeitos secundários. Quando a dose dos retinoides é diminuída, a incidência dos efeitos secundários também diminui, mas existem inúmeros relatos de recorrência após interrupção do tratamento (Carnelio *et al.*, 2011).

Está descrita uma taxa de recorrência nos pacientes tratados com retinoides tópicos de cerca de 50%, e até à data, está também demonstrado que nenhuma associação de antioxidantes é claramente mais eficaz (Carnelio *et al.*, 2011; Yardimci *et al.*, 2014).

5.5. Tratamento do Líquen Plano

O LPO é uma patologia refratária ao tratamento. O seu objetivo é controlar os surtos da doença, uma vez que esta não fica completamente curada. Os tipos reticular e em placa geralmente não requerem tratamento, para além de um acompanhamento regular (Chatterjee *et al.*, 2012). Os restantes casos, o tratamento de primeira linha mais aceite são os corticosteroides tópicos, contudo, estes apenas aliviam os sintomas e não curam a doença (Usatine e Tinitigan, 2011).

A Tabela 15 apresenta de uma forma resumida o tratamento farmacológico do LPO. Caso o tratamento tópico não seja eficaz, pode ser utilizados corticoides injetados intralesão, mas em muitos casos, particularmente na forma erosiva, é necessária terapia sistémica (Chatterjee *et al.*, 2012).

O tratamento com corticoides traz algumas desvantagens, como sendo o desenvolvimento de candidíase, a diminuição da espessura da mucosa oral, a adesão ao tratamento por parte do paciente e o desconforto resultante da sua aplicação, bem como um período curto no qual a doença pode recorrer, geralmente, um mês (Agha-Hosseini, Moslemi e Mirzaii-Dizgah, 2012).

Tabela 15 - Tratamento farmacológico para o líquen plano (Usatine e Tinitigan, 2011).

1º Linha terapêutica	Corticoides tópicos de alta potência	- Clobetasol - Fluocinonide
2º Linha terapêutica Sem resposta aos corticoides	Inibidores tópicos da calcineurina	- Pimecrolimus - Tacrolimus
Líquen plano hipertrófico	Corticóide intralesional	- Triamcinolona
Líquen plano grave generalizado	Corticoides orais	- Prednisona

Outros tratamentos alternativos incluem retinoides, o micofenolato de mofetil e os inibidores da calcineurina como o tacrolimus e a ciclosporina. A cirurgia por Laser de CO₂ também pode ser utilizada, sendo a sua vantagem a cauterização dos vasos

sanguíneos, o que reduz a hemorragia durante o procedimento. O edema pós-operatório bem como a dor são reduzidas. Este tipo de tratamento diminui a possibilidade de formação de contração cicatricial, facilitando a adesão por parte do paciente (Agha-Hosseini, Moslemi e Mirzaii-Dizgah, 2012; Budimir *et al.*, 2014).

5.6. Tratamento da Fibrose Submucosa

O tratamento da fibrose submucosa oral é principalmente sintomático, uma vez que a sua etiologia não é completamente compreendida, e pelo facto de ser uma doença progressiva (Agarwal, Gupta e Tiwari, 2011). A suspensão do consumo dos agentes etiológicos é um passo importante na prevenção da fibrose submucosa oral, e mesmo naqueles com lesão, se detetada numa fase inicial, a cessação do hábito será suficiente. A maioria dos pacientes apresenta-se contudo com doença moderada a grave, a qual é irreversível (Carnelio *et al.*, 2011; Afroz *et al.*, 2012).

O tratamento é dividido em três grandes grupos, o tratamento físico, médico e cirúrgico (Arakeri e Brennan, 2013). O tratamento é baseado na severidade da doença. Tipicamente, se a doença é diagnosticada antes do aparecimento do trismo, a cessação do hábito de betel, geralmente é suficiente. Uma vez existindo trismo, a doença é considerada como sendo ligeira a moderada, e a fibrose submucosa oral torna-se irreversível, sendo o objetivo do tratamento a manutenção da função oral e limitação da progressão da doença. Na doença avançada, os procedimentos cirúrgicos são indicados (Angadi e Rao, 2010; Alshadwi e Bhatia, 2012; Kothari *et al.*, 2012).

O tratamento médico é sintomático e direcionado para melhorar os movimentos da boca, incluindo corticoesteroides, enzimas exógenas, complexos multivitamínicos e de micronutrientes e interferão-*gamma* (Carnelio *et al.*, 2011). Apesar de terem sido propostas várias modalidades de tratamento nas últimas décadas, a maioria delas é ineficaz, porque apenas proporcionam alívio sintomático, sem efeitos a longo prazo (Awan *et al.*, 2014).

O tratamento cirúrgico está indicado nos pacientes com trismo severo ou em que tenham sido evidenciadas alterações neoplásicas ou displásicas (Carnelio *et al.*, 2011).

Os corticosteroides foram os primeiros a ser utilizados, e durante muitos anos foram os mais prescritos (Goel e Ahmed, 2015). Contudo, o seu uso restringe-se ao alívio dos sinais e sintomas da fibrose submucosa, principalmente numa fase inicial, com utilidade menor na reversão da deposição anormal de tecido fibrótico e na restauração da elasticidade (Angadi e Rao, 2010; Chole *et al.*, 2011; Afroz *et al.*, 2012; Awan *et al.*, 2014).

Devido ao aumento do número de fibroblastos, à inatividade das colagenases e à dificuldade do sistema fibrinolítico em atuar, o uso de enzimas exógenas pode ser eficaz na rotura dos tecidos fibróticos anormais. As enzimas utilizadas incluem a hialuronidase, colagenase e clomotripsina (Chole *et al.*, 2011; Alshadwi e Bhatia, 2012; Awan *et al.*, 2014).

O uso de antioxidantes baseia-se no facto de que um dos possíveis mecanismos patogénicos ser a presença de um excesso de espécies reativas de oxigénio, que provocam danos cruciais nos lípidos, membranas, proteínas e ácidos nucleicos, conduzindo à carcinogénese. O uso das vitaminas A, do complexo B, C, E e os minerais ferro, zinco, magnésio, são consideradas formas de tratamento da fibrose submucosa oral (Angadi e Rao, 2010; Chole *et al.*, 2011; Awan *et al.*, 2014).

O interferão gama é um fator antifibrótico que promove uma diminuição da proliferação dos fibroblastos e síntese de colagénio, com o aumento das colagenases do epitélio e lâmina própria, permitindo uma melhoria clínica nos pacientes com fibrose submucosa oral. A colquicina é também um agente antifibrótico e anti-inflamatório, reduz a síntese de colagénio e diminui a proliferação de fibroblastos, contudo são necessários mais estudos relativamente à sua utilidade na fibrose submucosa (Angadi e Rao, 2010; Krishnamoorthy e Khan, 2013; Awan *et al.*, 2014).

É igualmente sugerido, que a aplicação tópica de gel de aloé vera é benéfica como adjuvante ao tratamento médico ou cirúrgico, reduzindo a sensação de ardor, melhorando a abertura da cavidade oral, e como tal aumentando a adesão ao tratamento por parte dos pacientes. No entanto, são ainda necessários mais estudos para testar esta hipótese (Sudarshan *et al.*, 2012; Alam *et al.*, 2013).

O tratamento cirúrgico permanece como a modalidade a ser escolhida nos pacientes com limitação marcada na abertura da boca, tendo por objetivo o alívio do trismo, contudo, é preciso ter em conta que embora haja melhoria do trismo, a fibrose submucosa oral não se encontra curada (Angadi e Rao, 2010; Arakeri e Brennan, 2013; Agarwal *et al.*, 2013). O procedimento cirúrgico para o tratamento da fibrose submucosa oral avançado inclui a excisão das bandas fibróticas, com ou sem recobrimento do defeito cirúrgico criado (Kshirsagar, Chugh e Rai, 2010).

A simples divisão cirúrgica das bandas de fibrose é ineficaz no tratamento da contratatura cicatricial (Chan *et al.*, 2014). A excisão das bandas de fibrose é um tratamento efetivo no aumento da abertura oral, mas requer fisioterapia agressiva e sustentada para um resultado mais favorável. A simples excisão das bandas e manutenção da boca aberta para epitelialização secundária, causa recorrência da fibrose e incapacidade durante o processo de cicatrização. Assim sendo existem vários tipos de enxerto com propriedades e indicações diferentes, que podem ser utilizados, como enxertos de pele de espessura completa, enxerto palatais em ilha, enxerto bilaterais da língua, gordura bucal almofada, retalhos radiais bilaterais livres do antebraço, fáscia temporal superficial, enxerto vasto lateral da coxa e enxertos da placenta (Agandi e Rao, 2010; Kothari *et al.*, 2012).

No pós-operatório, é importante a medicina física de reabilitação para o resto da vida do paciente, de forma a prevenir recorrência. A cessação do hábito de mascar betel é mandatária, bem como a vigilância para o aparecimento de cancro oral, durante o resto da vida do paciente (Angadi e Rao, 2010).

III. Conclusão

As lesões orais pré-malignas são um espectro de doenças importantes de necessidade de identificação, tratamento atempado e seguimento apertado, dado o seu potencial de transformação maligna.

Apesar de na Europa a frequência de cancro oral ser menor comparativamente com outros tipos de cancro, a sua importância reside na sua alta mortalidade. A taxa de sobrevivência em 5 anos para cancro oral manteve-se em cerca de 50% ao longo das últimas décadas, mas quando diagnosticada durante a fase I, esta aumenta para 86% (Allegra *et al.*, 2010; Cancela-Rodríguez *et al.*, 2011; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

Quando o cancro oral é detetado numa fase sintomática, pelo menos dois terços dos pacientes apresentam uma doença avançada, e nesta altura, o tratamento frequentemente está associado a uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade. Não havendo capacidade de prever fiavelmente a taxa de transformação maligna, o rastreio e o seguimento, tornam-se fundamentais.

O rastreio do cancro oral não deve ser tido em conta como um componente à parte, mas antes como parte integrante do exame dentário completo para todos os pacientes. A prevenção primária deve enfatizar a evicção de carcinogéneos conhecidos, como seja os hábitos tabágicos ou etílicos, e a prevenção secundária inclui a deteção precoce de cancro, através de programas de rastreio, e a prevenção da transformação das lesões orais pré-malignas. Os médicos dentistas têm portanto um papel fulcral neste processo.

Com os vários avanços na investigação científica, cada vez mais são propostos novos métodos de rastreio e diagnóstico, com maior fiabilidade, e novos métodos de tratamento, de maior eficácia e de menores efeitos adversos. É por isso importante o médico dentista manter-se atualizado, capaz de utilizar os melhores recursos no diagnóstico e tratamento destes pacientes, contribuindo assim, junto da população para uma possível diminuição da alta taxa de mortalidade e morbilidade associada ao cancro oral.

IV. Bibliografia

Abidullah, M. *et alii* (2014). Leuloplakia - review of a potentially malignant disorder. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8 (8), pp. 1-4.

Afroz, S. *et alii* (2012). Neutral zone and oral submucous fibrosis. *Indian Journal of Dental Research*, 23 (3), pp. 407-410.

Agarwal, M., Gupta, D. e Tiwari, A. (2011). Extended nasolabial flaps in the management of oral submucous fibrosis. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 10 (3), pp. 216-219.

Agarwal, R. *et alii* (2013). Management of oral submucous fibrosis by different surgical approaches: report of three cases. *BMJ Case Reports*, 10 (1) pp. 1-3.

Agha-Hosseini, F., Moslemi, E. e Mirzaii-Dizgah, I. (2012). Comparative evaluation of low- level laser and CO2 laser in treatment of patients with oral lichen planus. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41 (10), pp. 1265-1269.

Agnihotri, R. e Gaur, S. (2014). Implications of tobacco smoking on the oral health of older adults. *Geriatrics and Gerontology International*, 14 (3), pp. 526-540.

Ahmadi-Motamayel, F. *et alii* (2013). Prevalence of oral mucosal lesions in male smokers and nonsmokers. *Chonnam Medical Journal*, 49 (2), pp. 65-68.

Alam, S. *et alii* (2013). Efficacy of aloe vera gel as an adjuvant treatment of oral submucous fibrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116 (6), pp. 717-724.

Ali, F. *et alii* (2014). Oral submucous fibrosis and its dermatological relation. *Indian Dermatology Online Journal*, 5(3), pp. 260-265.

Ali, F. *et alli* (2013). Oral submucous fibrosis: Comparing clinical grading with duration and frequency of habit among areca nut and its products chewers. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 9(3), pp. 471-476.

Allegra, E. *et alli* (2010). The usefulness of toluidine staining as a diagnostic tool for precancerous and cancerous oropharyngeal and oral cavity lesions. *Acta Otorhinolaryngologia Italica*, 29 (4), pp. 187-190.

Alshadwi, A. e Bhatia, I. (2012). Excision of Oral Submucous Fibrosis and Reconstruction with Full Thickness Skin Graft: A Case Study and Review of the Literature. *Case Report in Dentistry*. 12 (1), pp. 1-5.

Amagasa, T. (2011). Oral premalignant lesions. *International Journal of Clinical Oncology*, 16 (1), pp. 1-4.

Amagasa, T., Yamashiro, M. e Uzawa, N. (2011). Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *International Journal of Clinical Oncology*, 16 (1), pp. 5-14.

Anand, R. *et alli* (2014). Betel nut chewing and its deleterious effects on oral cavity. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10 (3), pp. 499-505.

Angadi, P. e Rao, S. (2010). Management of oral submucous fibrosis: an overview. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 14 (3), pp. 133-142.

Angadi, P. e Rekha, K. (2011). Oral submucous fibrosis: a clinicopathologic review of 205 cases in Indians. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 15 (1), pp. 15-19.

Arakeri, G. e Brennan, P. (2013). Dietary copper: A novel predisposing factor for oral submucous fibrosis? *Medical Hypotheses*, 80 (3), pp. 241-243.

Arnautakis, D. *et alli* (2013). Recurrence patterns and management of oral cavity premalignant lesions. *Oral Oncology*, 49 (8), pp. 814-817.

Arunkumar, S. *et alli* (2015). Relative efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus. *Indian Journal of Dentistry*, 6 (1), pp. 14-19.

Awan, K. *et alli* (2012). Utility of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of potentially malignant disorders of the oral cavity – a clinical and histological assessment. *Oral Diseases*, 18 (8), pp. 728-733.

Awan, K. *et alli* (2014). Evaluation of medicinal interventions for the management of oral submucous fibrosis: a systematic review of the literature. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 15 (6), pp. 812-817.

Awan, K., Morgan, P. e Warnakulasuriya, S. (2011). Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratosis. *Oral Oncology*, 47 (4), pp. 274-277.

Balasundaram, K., *et alli* (2014). Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43 (4), pp. 239-244.

Bhatia, N., Matias, M. e Farah, C. (2014). Assessment of a decision making protocol to improve the efficacy of VELscope™ in general dental practice: a prospective evaluation. *Oral Oncology*, 50 (10), pp. 1012-1019.

Boy, S. (2012). Leukoplakia and erythroplakia of the oral mucosa - a brief overview. *Journal of the South African Dental Association*, 67 (10), pp. 558-560.

Brouns, E. *et alli* (2013). The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Medicina Oral, Patología y Cirugía Bucal*, 18 (1), pp. 19-26.

Brzak, B. *et alli* (2012). The Frequency and Malignant Transformation Rate of Oral Lichen Planus and Leukoplakia – A Retrospective Study. *Collegium Antropologicum*, 36(3), pp. 773-777.

Budimir, V. *et alli* (2014). Oral lichen planus – retrospective study of 563 Croatian patients. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 19 (3), pp. 255-260.

Cancela-Rodríguez, P. *et alli* (2011). The use of toluidine blue in the detection of pre-malignant and malignant oral lesions. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 40 (4), pp. 300-304.

Carnelio, S. *et alli* (2011). A brief review of common oral premalignant lesions with emphasis on their management and cancer prevention. *The Indian Journal of Surgery*, 73 (4), pp. 256-261.

Carrard, V. *et alli* (2011). Prevalence and risk indicators of oral mucosal lesions in an urban population from South Brazil. *Oral Diseases*, 17 (29), pp. 171-179.

Carreras-Torras, C. e Gay-Escoda, C. (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Medicina Oral, Patología y Cirugía Bucal*, 20 (3), pp. 305-315.

Casparis, S. *et alli* (2015). Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002–2011. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 19 (2), pp. 149-156.

Chan, R. *et alli* (2014). Free flap reconstruction after surgical release of oral submucous fibrosis: long-term maintenance and its clinical implications. *Journal of Plastic, Reconstructive & aesthetic surgery*, 67 (3), pp. 344-349.

Chandra, P. e Govindraju, P. (2012). Prevalence of Oral Mucosal Lesions Among Tobacco Users. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 10 (2), pp. 149-153.

Chatterjee, K *et alli* (2012). A retrospective study of oral lichen planus in paediatric population. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 16 (3), pp. 363-367.

Chaudhari, A. *et alli* (2013). Comparison of different screening methods in estimating the prevalence of precancer and cancer amongst male inmates of a jail in maharashtra, India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14 (2), pp. 859-864.

Chole, R. *et alli* (2012). Review of drug treatment of oral submucous fibrosis. *Oral Oncology*, 48 (5), pp. 393-398.

Crincoli, V. *et alli* (2011). Oral lichen planus: update on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 33 (1), pp. 11-20.

Czerninski, R. *et alli* (2014). Demographic and clinical factors associated with referrals and compliance to biopsy of oral and maxillofacial lesions. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43 (5), pp. 364-370.

Datta, S. *et alli* (2014). A review of Indian literature for association of smokeless tobacco with malignant and premalignant diseases of head and neck region. *Indian Journal of Cancer*, 51 (3), pp. 200-208.

Goel, S. e Ahmed, J. (2015). A comparative study on efficacy of different treatment modalities of oral submucous fibrosis evaluated by clinical staging in population of Southern Rajasthan. *Journal Cancer Research and Therapeutics*, 11 (1), pp. 113-118.

Guruprasad, R. *et alli* (2014). Serum vitamin c and iron levels in oral submucous fibrosis. *Indian Journal of Dentistry*, 5 (2), pp. 81-85.

Hassona, Y. *et alli* (2014). Oral potentially malignant disorders among dental patients: a pilot study in Jordan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15 (23), pp. 10427-10431.

Hebbar, P. *et alli* (2014). Oral submucous fibrosis in India: Are we progressing?? *Indian Journal of Cancer*, 51 (3), pp. 222-226.

Kamath, V., Setlur, K. e Yerlagudda, K. (2015). Oral Lichenoid Lesions - A Review and Update. *Indian Journal of Dermatology*, 60 (1), pp. 102-121.

Kondori, I., Mottin, R. e Laskin, D. (2011). Accuracy of dentists in the clinical diagnosis of oral lesions. *Quintessence International*, 42 (7), pp. 575-577.

Kothari, M. *et alli* (2012). Coronoideotomy, masticatory myotomy and buccal fat pad graft in management of advanced oral submucous fibrosis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41 (11), pp. 1416-1421.

Krishnamoorthy, B. e Khan, K. (2013). Management of oral submucous fibrosis by two different drug regimens: A comparative study. *Dental Research Journal*, 10 (4), pp. 527-532.

Krupaa, R. *et alli* (2015). Oral lichen planus: An overview. *Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences* 7 (1), pp. 158-161.

Kshirsagar, R., Chugh, A. e Rai, A. (2010). Bilateral inferiorly based nasolabial flaps for the management of advanced oral submucous fibrosis. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 9 (1), pp. 22-26.

Lavanya, N. *et alli* (2011). Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 15 (2), pp. 127-132.

Lin, H. *et alli* (2010). Topical photodynamic therapy is very effective for oral verrucous hyperplasia and oral erythroleukoplakia. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39 (8), pp. 624-630.

Maqsood, A., Aman, N. e Chaudhry, M. (2013). Oral White Lesions: Presentation and Comparison of Oral Submucous Fibrosis with Other Lesions. *Journal of the College of Physicians and Surgeons – Pakistan*, 23 (12), pp. 870-873.

More, C. *et alli* (2012). Proposed clinical classification for oral submucous fibrosis. *Oral Oncology*, 48 (3), pp. 200-202.

Nayak, S. *et alli* (2012). Effect of tobacco, alcohol, and smoking habits in oral precancer with histological proven epithelial dysplasia. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 2 (3), pp. 159-162.

Pathak, H. *et alli* (2015). Treatment of oral mucosal lesions by scalpel excision and platelet-rich fibrin membrane grafting: a review of 26 sites. *Journal Oral and Maxillofacial Surgery*, 15 (1), pp. 1-10.

Patil, A. *et alli* (2012). Oral bullous lichen planus: Case report and review of management. *Contemporary Clinical Dentistry*, 3 (3), pp. 344-348.

Pietruska, M. *et alli* (2014). Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 11 (1), pp. 34-40.

Prabhu, R. *et alli* (2014). Areca nut and its role in oral submucous fibrosis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6 (5), pp. 569-575.

Riaz, A. *et alli* (2013). Methylene blue as an early diagnostic marker for oral precancer and cancer. *SpringerPlus*, 2 (1), pp. 1-7.

Ryan, K., Hegarty, A. e Hodgson, T. (2014). Aetiology, diagnosis and treatment of oral lichen planus. *British Journal of Hospital Medicine*, 75 (5), pp. 492-496.

Saini, R. *et alli* (2010). Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 89 (3), pp. 320-6.

Salaric, I. *et alli* (2014). Potentially malignant oral disorders and high-risk habits in liver cirrhosis and lung cancer patients. *Oral Diseases*, 21(3), pp. 373-377.

Sandhu, S. *et alli* (2014). Oral lichen planus and stress: An appraisal. *Contemporary Clinical Dentistry*, 5(3), pp. 352-356.

Sarode, S., Sarode, G. e Tupkan, J. (2014). Oral potentially malignant disorders: A proposal for terminology and definition with review of literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Phathology*, 18 (1), pp. 77-80.

Scheer, M. *et alli* (2011). Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 111 (5), pp. 568-577.

Scully, C. (2014). Challenges in predicting which oral mucosal potentially malignant disease will progress to neoplasia. *Oral Diseases*, 20 (1), pp. 1-5.

Seijas-Naya, F. *et alli* (2012). Applications of OralCDx ® methodology in the diagnosis of oral leukoplakia. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 17 (1), pp. 5-9.

Seoane, J. *et alli* (2013). Er,Cr:YSGG laser therapy for oral leukoplakia minimizes thermal artifacts on surgical margins: a pilot study. *Lasers in medical Science*, 28 (6), pp. 1591-1597.

Sharma, A. *et alli* (2014). Identification of the pattern of copper as an etiological factor in oral submucous fibrosis: a cytological study. *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology*, 10 (4), pp. 317-323.

Shetty, D. *et alli* (2011). Relevance of tumor angiogenesis patterns as a diagnostic value and prognostic indicator in oral precancer and cancer. *Vascular Health and Risk Management*, 7 (1), pp.41-47.

Srinivas, K *et alli* (2011). Oral lichen planus - Review on etiopathogenesis. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 2 (1), pp. 15-16.

Srivastava, V. (2014). To Study the Prevalence of Premalignancies in Teenagers having Betel, Gutkha, Khaini, Tobacco Chewing, Beedi and Ganja Smoking Habit and Their Association with Social Class and Education Status. *International Journal of Clinical Pediatric dentistry*, 7 (2), pp. 86-92.

Starzynska, A. *et alli* (2014). Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population. *Postepy Dermatologii I Alergologii*, 31 (6), pp. 341-350.

Stephen, M. *et alli* (2013). Diagnostic accuracy of diffuse reflectance imaging for early detection of pre-malignant and malignant changes in the oral cavity: a feasibility study. *BioMed Central Cancer*, 13 (8), pp. 1-9.

Sudarshan, R. *et alli* (2012). Aloe vera in the treatment for oral submucous fibrosis – a preliminary study. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 41 (10), pp. 755-761.

Sujatha, D., Hebbar, P. e Pai, A. (2012). Prevalence and Correlation of Oral Lesions among Tobacco Smokers, Tobacco Chewers, Areca Nut and Alcohol Users. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13 (4), pp. 1633-1637.

Swain, N. *et alli* (2012). Reappraisal of photodynamic therapy as first-line therapy in management of oral pre-malignant lesions. *Oral oncology*, 48 (10), pp. 915-916.

Tak, J., Gupta, N. e Bali, R. (2014). Oral submucous fibrosis: a review article on etiopathogenesis. *Kathmandu University Medical Journal*, 12 (46), pp. 153-156.

Takano, J. *et alli* (2010). Detecting early oral cancer: narrowband imaging system observation of the oral mucosa microvasculature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39 (3), pp. 208-213.

Tan, N. *et alli* (2012). The role of narrow band imaging in early detection of head and neck cancer. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 50 (2), pp. 132-136.

Torre, D. *et alli* (2015). Comparison of the prevalence of human papilloma virus infection in histopathologically confirmed premalignant oral lesions and healthy oral mucosa by brush smear detection. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119 (3), pp. 333-339.

Usatine, R. e Tinitigan, M. (2011). Diagnosis and Treatment of Lichen Planus. *American Family Physician*, 84 (1), pp. 53-60.

Verma, R. *et alli* (2015). Evaluation of exfoliative cytology in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions: A cytomorphometric analysis. *Dental Research Journal*, 12 (1), pp. 83-88.

Villa, A., Villa, C. e Abati, S. (2011). Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Australian Dental Journal*, 56 (3), pp. 253-256.

Viswanathan, V. *et alli* (2015). Apoptotic index and proliferative index in premalignant and malignant squamous cell lesions of the oral cavity. *Journal of International Oral Health*, 7 (1), pp. 40-43.

Vohra, F. *et alli* (2014). Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 12 (1), pp. 150-159.

Yang, S. *et alli* (2011). Treatment Outcome of Dysplastic Oral Leukoplakia with Carbon Dioxide Laser - Emphasis on the Factors Affecting Recurrence. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69 (6), pp. 78-87.

Yang, S. *et alli* (2015) [a]. Outcome of excision of oral erythroplakia. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53 (2), pp. 142-147.

Yang, S. *et alli* (2015) [b]. Clinical characteristics of narrow-band imaging of oral erythroplakia and its correlation with pathology. *BioMed Central Cancer*, 15 (1), pp. 1-8.

Yang, Y. *et alli* (2013). Progress risk assessment of oral premalignant lesions with saliva miRNA analysis. *BioMed Central Cancer*, 13 (1), pp. 1-8.

Yardimci, G. *et alli* (2014). Precancerous lesions of oral mucosa. *World Journal of Clinical Cases*, 2 (12), pp. 866-872.