

Abílio André Brandão de Almeida Teixeira

Transformação Maligna das Leucoplasias

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Abílio André Brandão de Almeida Teixeira

Transformação Maligna das Leucoplasias

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Abílio André Brandão de Almeida Teixeira

Transformação Maligna das Leucoplasias

Trabalho apresentado à
Universidade Fernando Pessoa,
como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária.

RESUMO

O principal objetivo deste trabalho foi avaliar o actual conhecimento científico no que diz respeito à transformação maligna das leucoplasias orais. Embora seja considerada uma desordem potencialmente maligna, a taxa de transformação maligna da leucoplasia oral varia muito consoante os vários estudos referenciados.

O tema provoca alguma polémica devido ao seu complexo diagnóstico e à falta de estudos bem desenhados sobre o seu potencial de transformação maligna.

Hoje em dia já não existem marcadores aceites para distinguir aqueles que podem evoluir para cancro, daqueles que não podem.

O padrão de referência corrente mais considerado, é a presença de displasia epitelial seguido da biópsia do tecido da lesão.

Por sua vez os factores etiológicos mais referenciados são o hábito tabágico e o consumo de álcool.

Este trabalho procurou fazer uma revisão bibliográfica sobre a Leucoplasia Oral, com especial ênfase na sua transformação maligna, bem como a sua etiologia, incidência e prevalência, prognóstico, as principais características clínicas e histológicas, o seu diagnóstico diferencial, o seu acompanhamento/follow-up e formas de tratamento desta desordem.

Palavras-Chave: Leucoplasia, Transformação maligna

ABSTRACT

The main objective of this study was to evaluate the current scientific knowledge regarding the malignant transformation of oral leukoplakia. Although considered a potentially malignant disorder, the rate of malignant transformation of oral leukoplakia varies widely between various referenced studies.

The theme causes some controversy due to its complex diagnosis and lack of well-designed studies on the potential for malignant transformation.

Nowadays there are no accepted markers to distinguish those that can develop into cancer, those who can not.

The current main reference pattern considered is the presence of epithelial dysplasia followed by tissue biopsy of the lesion.

The most referenced etiological factors are cigarette smoking and alcohol consumption.

This study seek to review existing literature on oral leukoplakia, with special emphasis on its malignant transformation as well as its etiology, incidence and prevalence, prognosis, the main clinical and histological features, differential diagnosis, its monitoring / follow-up and ways of treating this disorder.

Keywords: Leukoplakia, Malignant transformation

DEDICATÓRIAS

Aos meus filhos Martim e Maria.

Aos meus Pais Afonso e Zinha.

À minha companheira de vida Fatita.

“Tudo é ousado para quem nada se atreve.”

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Mestre Pedro Trancoso,
pelos conhecimentos transmitidos, pela frontalidade, pelo rigor e imensa paciência.

Ao Professor José Frias-Bulhosa,
pelo acompanhamento e disponibilidade durante todo o curso.

Aos docentes da Universidade Fernando Pessoa,
em particular aos de Medicina oral e Cirurgia oral,
por me incutirem o interesse nestas áreas e por todas as críticas e ensinamentos.

Ao departamento de Medicina bucal da Facultat de Odontologia da Universitat
de Barcelona na pessoa do Professor Doutor Eduardo Chimenos Küstner,
pelo acolhimento, pela disponibilidade e pela experiência transmitida no meu período
de estudos em Barcelona.

ÍNDICE

I.	Introdução.....	Pág. 1
II.	Desenvolvimento.....	Pág. 3
	1. Materiais e Métodos.....	Pág. 3
	2. Definições.....	Pág. 4
	3. Etiologia.....	Pág. 6
	4. Incidência e Prevalência.....	Pág. 8
	5. Classificação.....	Pág. 10
	6. Prognóstico.....	Pág. 11
	7. Diagnóstico.....	Pág. 12
	i. Diagnóstico Clínico.....	Pág. 16
	ii. Diagnóstico Histopatológico.....	Pág. 19
	iii. Diagnóstico Diferencial.....	Pág. 23
	8. Tratamento.....	Pág. 27
	9. Transformação Maligna.....	Pág. 32
	10. Estadiamento.....	Pág. 41
	11. Acompanhamento / Follow-up.....	Pág. 43
III.	Conclusão.....	Pág. 46
IV.	Bibliografia.....	Pág. 49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática dos passos para o diagnóstico de Leucoplasia Oral.....	Pág. 15
Figura 2 - Leucoplasia Homogénea.....	Pág. 17
Figura 3 - Leucoplasia Não-Homogénea.....	Pág. 17
Figura 4 - Leucoplasia Verrucosa.....	Pág. 18
Figura 5 - Carcinoma in situ.....	Pág. 18
Figura 6 – Exemplos de cornulín, queratina 4 e queratina 13 em padrões de coloração no tecido normal, no tecido tumoral e em lesões de Leucoplasia.....	Pág. 24
Figura 7 - Acompanhamento da Leucoplasia Oral.....	Pág. 45

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Definições de Leucoplasia Oral nas últimas décadas.....	Pág. 5
Tabela 2 – As doenças benignas brancas ou predominantemente brancas mais comuns da mucosa oral e os seus principais critérios de diagnóstico.....	Pág. 12
Tabela 3 – Níveis de certeza (C) do diagnóstico da Leucoplasia Oral.....	Pág. 13
Tabela 4 - Critérios usados para diagnosticar displasia epitelial.....	Pág. 19
Tabela 5 - Estadios histopatológicos em das OPMD's epiteliais.....	Pág. 21
Tabela 6 - Sistemas de classificação que classificam as OPMD's histologicamente.....	Pág. 22
Tabela 7 - Opções terapêuticas para o tratamento da Leucoplasia.....	Pág. 31
Tabela 8 - Factores de risco relatados com significado estatístico para a transformação maligna da Leucoplasia, listados numa ordem aleatória.....	Pág. 34
Tabela 9 - Estudos seleccionados sobre transformação maligna da Leucoplasia Oral.....	Pág. 35
Tabela 10 - Classificação e sistema de estadiamento para a Leucoplasia Oral.....	Pág. 41
Tabela 11 - Sistema de estadiamento OL-Staging System.....	Pág. 42

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

OMS - Organização Mundial de Saúde

WHO - World Health Organization

VPH - Vírus do Papiloma Humano

OSCC - Oral Squamous Cell Carcinoma

CE - Carcinoma espinocelular

OPMDs - Oral Potentially Malignant Disorders

LVP - Leucoplasia Verrucosa Proliferativa

SIN - Neoplasia intraepitelial escamosa

SIL - Classificação Ljubljana. Lesões intraepiteliais escamosas

EBV - Vírus de Epstein Barr

INTRODUÇÃO

A leucoplasia oral é a desordem potencialmente maligna mais comum na mucosa oral. Na actualidade, é dada preferência ao uso do adjectivo “potencialmente maligno”, em detrimento de pré-maligno ou pré-cancerígeno. (WALL, 2014)

Esta preferência é explicada, uma vez que, os termos pré-maligno ou pré-cancerígeno induz que a lesão irá transformar-se em carcinoma, o que, de facto poderá não acontecer.

Além disso, tem sido recomendado o abandono da tradicional distinção entre lesões potencialmente malignas e condições potencialmente malignas tendo estes vindo a ser gradualmente substituídos pelo termo desordens potencialmente malignas. (WALL, 2014)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a leucoplasia é definida como uma mancha ou placa branca, não removível por raspagem e que não pode ser classificada clínica ou patologicamente como outra doença. (WALL, 2014)

A sua causa é desconhecida, no entanto várias autores têm identificado factores associados à desordem, como possíveis agentes etiológicos.

Os agentes relatados de maior frequência são o tabaco, o álcool e *C. albicans*. (PINDBORG *et al.*, 1997; NAPIER *et al.*, 2008)

Acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, entre a quarta e sexta décadas de vida, podendo-se desenvolver em qualquer região da mucosa oral. (SHAFER *et al.*, 1987; NEVILLE *et al.*, 2009)

A transformação maligna anual relatada de Leucoplasia Oral em Carcinoma Espinocelular da Cavidade Oral (OSCC) é de cerca de 1-2%. (WALL, 2009)

Vários factores tem sido sugeridos como factores de risco aumentado para a transformação maligna das leucoplasias, como, a idade, género, hábitos tabágicos, tamanho da lesão, grau de displasia epitelial e o local anatómico da lesão. (SCHEPMAN *et al.*, 1998; WALL, 2009)

O Carcinoma Espinocelular da Cavidade Oral (OSCC) é amplamente reconhecido como o tipo mais comum de cancro da cabeça e pescoço. (WARNAKULASURIYA, 2009)

Por apresentar grande potencial de malignização, esta desordem carece de maior atenção do médico dentista e acompanhamento periódico do paciente. Por ser assintomática, um exame clínico criterioso é de extrema importância na sua detecção.

DESENVOLVIMENTO

MATERIAIS E MÉTODOS

Pesquisa sistemática recorrendo à base de dados “Medline/PUBMED”. Na pesquisa não foram usados limites temporais, nem qualquer outra espécie de limites ao tipo de publicação, ou língua usada. Os termos usados foram: “Leukoplakia”, “Oral Leukoplakia”, “Malignant transformation”, “Oral cancer” e “Oral potentially malignant disorders”.

Recorreu-se, também, às base de dados “SciELO” e “Science direct” com uso dos mesmo termos e limites, anteriormente referidos.

Todas as pesquisas foram realizadas através da Virtual Private Network (VPN) da Universidade Fernando Pessoa, por forma a ter acesso ao um mais amplo leque de artigos.

Foram ainda referenciados vários autores de livros de patologia e medicina oral e alguns trabalhos científicos como teses ou monografias, consultados na biblioteca da Universidade Fernando Pessoa e na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, devidamente referenciados na bibliografia.

DEFINIÇÕES

O termo “leucoplasia” foi utilizado pela primeira vez por E. Schwimmer no final do século XIX, e deriva das palavras gregas “leuco” que significa branco e “plakos” que significa placa. (ESCRIBANO-BERMEJO, 2008)

Já uma definição de “leucoplasia” foi efectuada pela primeira vez conforme Grinspan (1973), para caracterizar lesões brancas idiopáticas mais frequentes da cavidade oral, desenvolvendo-se em qualquer região e podendo ser definidas como potencialmente malignas.

A leucoplasia oral é a mais conhecida desordem potencialmente maligna. Um novo sistema binário para displasia de grau foi proposto pela OMS, mas o significado biológico em prever o risco de transformação maligna é desconhecido. (LIU *et al.*, 2010)

Parece preferível utilizar o termo Leucoplasia como apenas um termo clínico, mas quando uma biópsia é realizada, o termo Leucoplasia deve ser substituído pelo diagnóstico obtido histologicamente. (WAAL *et al.*, 1997; EREA, 2014)

A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma forma rara de Leucoplasia Oral, que tem múltiplas recorrências, é refratária ao tratamento e tem transformação maligna num curto período. Considera-se uma verdadeira lesão pré-maligna. A gestão de Leucoplasia varia de uma atitude de “esperar para ver” até ao uso de agentes quimio-preventivos tópicos para completar a remoção cirúrgica. (PARLATESCU *et al.*, 2014)

As definições de leucoplasia são muito variáveis e foram evoluindo, principalmente, por influência da OMS (Organização Mundial da Saúde) que incentiva o desenvolvimento de pesquisas com o intuito de conhecer melhor a patologia e o seu potencial de transformação maligna.

Dessa forma, é interessante observar a Tabela com as definições de Leucoplasia Oral das últimas décadas:

OMS (1978)	Uma mancha ou placa branca que não pode ser clínica ou patologicamente caracterizada como nenhuma outra doença;
A x é l l e t a l (1984)	Uma mancha ou placa branca que não pode ser clínica ou patologicamente caracterizada como nenhuma outra doença e que não está associada a nenhum factor etiológico, excepto o tabaco;
A x é l l e t a l (1996)	Uma lesão predominantemente branca da mucosa oral e que não pode ser caracterizada como nenhuma outra entidade conhecida;
OMS (1997)	Uma lesão predominantemente branca da mucosa oral e que não pode ser caracterizada como nenhuma outra entidade conhecida;
OMS (2005)	Não definida (não é feita distinção com outras lesões brancas);
Warnakulasuriya et al (2007)	Placas brancas de malignização possível após exclusão daquelas que não transportam tal risco.

Tabela 1 – Definições de leucoplasia oral nas últimas décadas (Fonte: Patrício, 2011)

ETIOLOGIA

A etiologia da leucoplasia oral é considerada multi-factorial, mas o tabaco é um factor frequentemente envolvido. É muito mais comum entre os fumadores do que entre não-fumadores. O álcool é considerado um factor de risco independente, mas são necessários ainda mais dados e estudos definitivos. Existem resultados opostos de estudos relacionados com o possível papel da infecção pelo vírus do papiloma humano (VPH). A leucoplasia oral pode ser confundida com uma grande variedade de lesões, como lesões provocadas por restaurações dentárias ou irritação mecânica. Neste último caso é necessária uma avaliação posterior em 4 semanas. (PARLATESCU *et al.*, 2014)

O tabagismo é o factor etiológico mais comum. No entanto, pode ocorrer também em não fumadores. A cessação de hábitos tabágicos pode resultar em regressão ou mesmo desaparecimento da leucoplasia, em questão de poucos meses. (WALL, 2014)

As possíveis implicações do vírus do papiloma humano (VPH) na etiologia e potencial de transformação maligna das lesões pré-malignas orais têm sido estudadas extensivamente. Os resultados variam e podem, em certa medida, ser inconsistentes. Uma meta-análise relatou que a probabilidade de detecção de VPH foi de 2-3 vezes maior em mucosa oral pré-cancerígena e 4-5 vezes maior em carcinomas espinocelulares a cavidade oral do que no epitélio oral normal. Este estudo também confirmou que os VPHs de alto risco (tipo principalmente 16 ou 18) foram mais frequentemente associados com carcinoma espinocelular do que os VPHs de baixo risco. Estes resultados devem ser interpretados à luz das limitações, como os problemas em combinar dados de estudos que não são equivalentes em termos de qualidade e métodos.

Além disso, tais estudos não estabelecem um papel etiológico do VPH; no entanto, não há provas suficientes para justificar novas investigações em relação a esse factor viral. (REIBEL, 2003)

Os factores de risco incluem, mastigação de Tabaco, o uso de charuto/tabaco/cachimbo, álcool, trauma crónico, candidíase, galvanismo, sífilis, deficiência vitamínica, infecções bacterianas, fúngicas, virais, luz ultra-violeta, distúrbios hormonais. Num estudo realizado na China, que revela a prevalência de fumadores foi de 23,43% e em não-fumadores de 1,93%. Entre três variantes de fumar, a de fumar cachimbo Hanyan tradicional traduzia o maior risco para o desenvolvimento de Leucoplasia seguido de tabaco Shuiyan e de fumar cachimbo de água. A taxa de bebedores de álcool com Leucoplasia Oral foi 54,50% e 22,21% em indivíduos sem Leucoplasia. (PRASANNA, 2012)

A incidência da leucoplasia oral tem sido avaliada longitudinalmente por estudos realizados na Índia e Japão, demonstrando que a incidência está condicionada pela idade, pelo sexo e pelo hábito tabágico dos indivíduos. Desta forma, na Índia encontraram-se incidências anuais de 5,2/1000-30/1000 em homens fumadores, de 0,6/1000-5,8/1000 em homens não fumadores, e de 0,2/1000-1,3/1000 em mulheres independentemente de seu hábito tabágico. No Japão, apesar de terem hábitos muito diferentes dos existentes na Índia, a incidência anual mostrou-se muito parecida à observada na Índia: 4,1/1000 entre homens e 0,7/1000 entre mulheres. Enquanto os dados de prevalência de leucoplasia oral, referida aos casos identificados em uma população em um momento determinado, existe um acordo mundial quanto aos números. Estes dados oscilam entre 1% e 5% dependendo do país estudado, do tipo de população, do tipo de hábito tabágico e da definição clínica de leucoplasia utilizada.

Nos países desenvolvidos a leucoplasia parece afectar indivíduos entre a quarta e a sétima década da vida. Nos países em desenvolvimento, o aparecimento deste tipo de lesões poderá aparecer mais cedo cerca de 5-10 anos. (NAPIER *et al.*, 2008)

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A taxa de prevalência agrupada estimada de leucoplasia oral, em 2003, variou entre 1,7 a 2,7% na população em geral. Por esta taxa estimada, Petti (2003), numa meta-análise, incluindo 23 estudos primários de todo o mundo publicados no período 1986-2002 não encontrou nenhuma diferença entre as áreas geográficas e entre os pacientes mais jovens e mais velhos.

A prevalência de leucoplasia para todas as idades é de aproximadamente 1%, com um aumento da prevalência em adultos. A relação homem-mulher varia em diferentes partes do mundo. (WALL, 2014)

É mais comum detectar leucoplasia oral em indivíduos do sexo masculino com idade acima dos 40 anos, notando-se que a prevalência evolui crescentemente com a idade. (NAPIER *et al.*, 2008)

Tem sido relatado que, entre 16% e 62% de carcinomas espinocelulares orais estão associados à leucoplasia oral. A Leucoplasia Oral é frequentemente encontrada entre os homens e sua prevalência aumenta com o avanço da idade. Estima-se que ela afecte principalmente homens com mais de 40 anos. (PARLATESCU *et al.*, 2014)

A leucoplasia oral é a lesão oral potencialmente maligna mais comum; entre os pacientes brancos, as características clínico patológicas estão bem caracterizadas, mas em indivíduos de raça negra, a situação não é semelhante. O objetivo do estudo de Chandran (2012) foi analisar as diferenças nas características clínico-patológicas da Leucoplasia em diferentes grupos raciais na área metropolitana de Joanesburgo, África do Sul, com especial ênfase na população negra. Apenas 14% das leucoplasias orais ocorreram em pessoas negras em comparação a 80% em pessoas brancas. Em contraste com pessoas brancas, as pessoas negras foram diagnosticadas com a leucoplasia Oral

numa idade mais jovem; havia mais homens afectados do que mulheres; e a proporção das leucoplasias idiopáticas foi maior.

O estudo demonstrou que existiam mais indivíduos de raça negra (23%) com leucoplasia não-homogénea do que indivíduos de raça branca com leucoplasia não-homogénea (13%), mas havia muito mais pessoas de raça branca (51%) do que de raça negra (23%), a apresentar leucoplasia com displasia epitelial. Em pessoas de raça branca, o pavimento da boca foi o local mais acometido enquanto que em pessoas de raça negra foi a mucosa jugal. Este estudo fornece importantes diferenças nas características clínico-patológicas da leucoplasia oral entre pessoas negras e pessoas brancas. (CHANDRAN, 2012)

CLASSIFICAÇÃO

Existem fundamentalmente dois sub-tipos de leucoplasia. Clinicamente, as leucoplasias podem ser divididas em leucoplasia homogénea e leucoplasia não-homogénea. A leucoplasia homogénea caracteriza-se como uma lesão predominantemente branca, de superfície uniformemente plana, fina, que pode exhibir fendas superficiais de aspecto liso ou enrugado, e textura consistente. Por sua vez, a leucoplasia não-homogénea caracteriza-se como uma lesão predominantemente branca ou branco-avermelhada (eritroleucoplasia) e que pode ter superfície irregular, nodular, ou exofítica. (WALL, 2009; NEVILLE *et al.*, 1995)

Pode ser identificada como: delgada, espessa ou homogénea, nodular ou granular, verrucosa proliferativa e, na medida em que progride, pode-se tornar num carcinoma verrucoso e, posteriormente, carcinoma espinocelular da cavidade oral. (NASCIMENTO *et al.*, 2011)

PROGNÓSTICO

O prognóstico para as leucoplasias é muito variado, sendo que as lesões com o decorrer do tempo podem permanecer inalteráveis no que diz respeito à sua extensão, podem aumentar de volume, ou mesmo sofrer regressão ou involuir espontaneamente. Num estudo, no *follow-up* dos pacientes, foram observadas lesões que diminuíram ou apresentaram regressão total num curto prazo de doze meses ou num longo prazo de 25 anos, normalmente, em concomitância com a interrupção da exposição aos agentes etiológicos. (LOMBARDO, 2010)

A evolução da lesão de leucoplasia oral pode estar marcada por uma modificação do aspecto clínico ou por uma evolução para a malignidade. Isto faz com que a vigilância clínica e histológica seja indispensável. A evolução clínica pode fazer-se no sentido de uma regressão ou na extensão da lesão. A leucoplasia simples regride num bom número de casos. Estas modificações têm uma incidência diferente em função da localização da lesão e, sobretudo, em função da supressão dos factores etiológicos. (ESCRIBANO-BERMEJO; BASCONES-MARTÍNEZ, 2009)

Embora seja a lesão potencialmente maligna mais comum, representa um grande desafio diagnóstico e terapêutico.

DIAGNÓSTICO

A leucoplasia pode ser definida como uma placa branca de risco questionável após a exclusão de outras doenças ou distúrbios que não contenham riscos aumentados de malignização. (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2007)

Os exemplos de lesões brancas ou predominantemente brancas da mucosa oral que não-apresentam qualquer risco aumentado de desenvolvimento de cancro são mostrados na Tabela 2.

Lesão	Principais critérios de diagnóstico
Queimadura por aspirina	História de aplicação local de comprimidos de Ácido acetilsalicílico
Candidíase pseudomembranosa	Aspecto clínico (pseudomembranas, padrão geralmente simétrico)
Candidíase, hiperplasia	
Lesão por fricção	Presença de irritação mecânica (por exemplo, hábito de escovagem vigorosa)
Leucoplasia pilosa	Aspectos Clínicos (incluindo localização bilateral na língua); Histopatologia (incl. EBV)
Leucoedema	Aspecto clínico (incluindo padrão simétrico)
Linha alba	Aspecto clínico (incluindo localização na linha de oclusão na mucosa da bochecha)
Lúpus eritematoso	Histórico de lesões de pele; Aspecto clínico (incluindo padrão bilateral); Histopatologia
Morsicatio (mastigação habitual ou morder da bochecha, língua, lábios)	História de mastigação habitual ou cortante; Aspectos clínicos
Sífilis secundária	Aspecto clínico; Demonstração de <i>T. pallidum</i> ; Serologia
Lesões induzidas pelo tabaco	
Palato do fumador (estomatite nicotínica)	Aspecto clínico; História de tabagismo
Lesão induzida por rapé	Aspecto clínico; Local onde o rapé é colocado
Nevo branco esponjoso	História familiar; Aspecto clínico (padrão geralmente simétrico)

^a Não há consenso na literatura em como reconhecer um sub-tipo da hiperplasia da candidíase oral: alguns preferem referir-se a essas lesões como Leucoplasia com Cândida associada.

^b Lesões do palato em fumadores “reversos” são consideradas potenciais alterações malignas.

Tabela 2 – As doenças benignas brancas ou predominantemente brancas mais comuns da mucosa oral e os seus principais critérios de diagnóstico. (adaptado de: WALL, 2009)

O termo Leucoplasia pode ser usado em diferentes níveis de segurança (C-factor) como um termo clínico só (C1 ou C2), ou como um termo clínico-patológico (C3 ou C4), tal como mostrado a seguir. Os níveis de Certeza (C) factor de diagnóstico de Leucoplasia são os seguintes, segundo Waal (2009):

C1	Evidências de uma única visita, aplicando inspeção e palpação como o único meio de diagnóstico (diagnóstico clínico provisório)
C2	Provas obtidas por um resultado negativo de eliminação de suspeitas de factores etiológicos, como por exemplo, irritação mecânica, durante um período de acompanhamento de 2-4 semanas ou, na ausência de quaisquer suspeitas de factores etiológicos (diagnóstico clínico definitivo)
C3	Como C2, mas complementado por biópsia incisional (diagnóstico histopatológico provisório)
C4	Evidência após excisão e exame anatomo-patológico do espécime extirpado (diagnóstico histopatológico definitivo)

Tabela 3 – Níveis de certeza (C) do diagnóstico da Leucoplasia Oral. (Fonte: WALL, 2009)

O carcinoma espinocelular oral pode ser precedido de evidências clínicas. A transformação de OPMDs (Oral Potentially Malignant Disorders - Desordens Orais

Potencialmente Malignas) em cancro tem sido estudada em vários grupos populacionais. É difícil realizar comparações entre populações devido a variações nos métodos de cálculo das taxas de malignidade entre os diferentes estudos. O objetivo do estudo de HO (2009) foi estimar a taxa de transformação maligna de OPMDs tendo em conta a duração do acompanhamento e identificar os factores importantes indicativos de transformação maligna. (HO *et al.*, 2009)

Um total de 148 pacientes do sexo masculino com OPMDs foram seleccionados entre todos os indivíduos registados no serviço de cirurgia maxilofacial num hospital em Kaohsiung, Taiwan. O período médio de acompanhamento foi de 37,8 meses. Os resultados do estudo demonstraram que a taxa de transformação maligna foi maior em indivíduos com diagnóstico de displasia epitelial oral. Neste grupo, a taxa de transformação foi de 7,62 por 100 pessoas-ano. A taxa no grupo com hiperplasia verrucosa foi de 5,21 por 100 pessoas-ano, e naqueles com hiperqueratose ou hiperplasia epitelial foi de 3,26 por 100 pessoas-ano. A localização anatómica de OPMDs foi a única variável estatisticamente significativa associada à malignidade. A relação de taxa de risco foi 2,41 vezes para as lesões da língua quando comparadas com lesões orais. (HO *et al.*, 2009)

As informações sobre os hábitos de estilo de vida, incluindo hábitos tabágicos e consumo de álcool foram registados prospectivamente na primeira consulta do paciente. (HO *et al.*, 2009)

As discrepâncias relatadas de transformação maligna das OPMDs (evidências orais de doenças potencialmente malignas) envolvem o tempo de acompanhamento para o desenvolvimento do cancro e, portanto, é preferível utilizar uma estimativa de tempo-para-evento para comparações. O estudo descobriu que a transformação maligna de OPMDs envolvendo a língua foi significativamente maior do que noutros locais anatómicos após o ajuste para o tipo clínico-patológico ou para factores de estilo de vida no momento do diagnóstico. (HO *et al.*, 2009)

A prevalência de leucoplasia para todas as idades é de cerca de 1% com um aumento da prevalência em adultos. A relação homem-mulher varia em diferentes partes do mundo. O tabagismo é o factor etiológico mais comum. No entanto, a Leucoplasia pode ocorrer também em não-fumadores. A cessação tabágica pode resultar em regressão ou mesmo desaparecimento da Leucoplasia numa questão de poucos meses. (WAAL, 2014)

Quando a incidência de cancro oral é fixado em 5 por 100.000 habitantes por ano, então um risco anual de transformação maligna em pacientes com leucoplasias orais de 2% sofre um aumento do risco de quatrocentas vezes. Aparentemente, este número aponta para um aumento “significativo” de risco. Em geral, parece bem aceite que a taxa de transformação maligna anual de Leucoplasia atinge 2% a 3% para todos os sub-tipos clínicos em conjunto, incluindo a entidade mal definida e muito debatida – a leucoplasia verrucosa proliferativa. (WAAL, 2014)

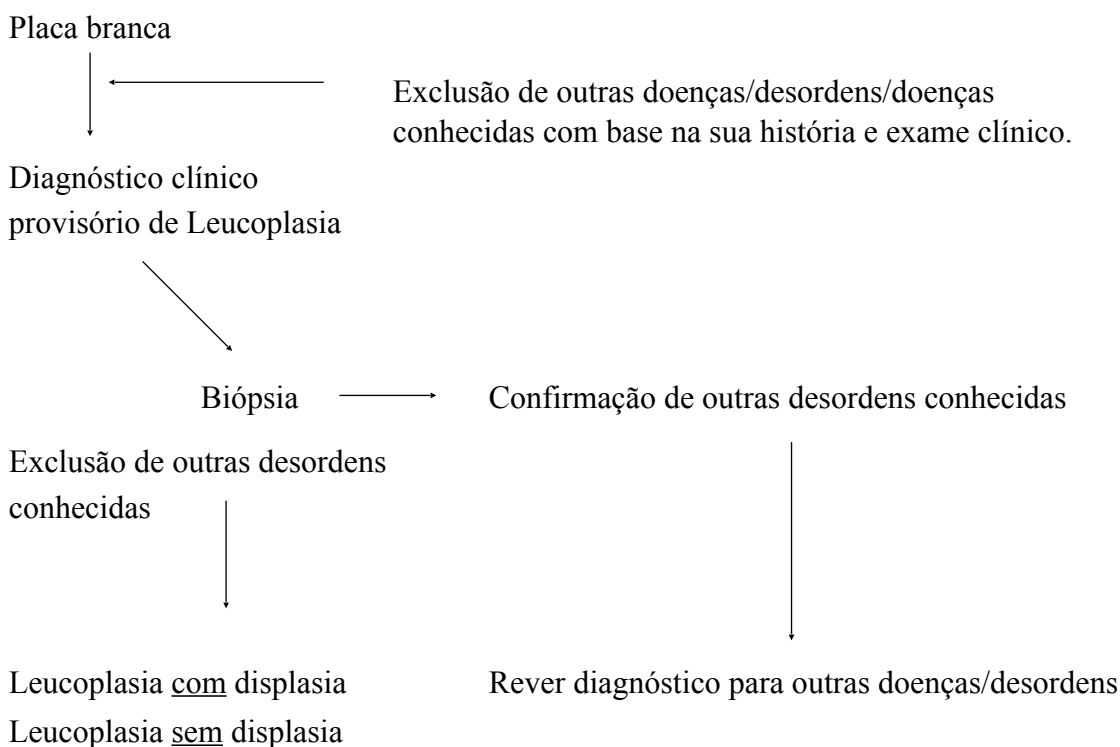


Figura 1 - Representação esquemática dos passos para o diagnóstico de leucoplasia oral (adaptado de: WARNAKULASURIYA *et al.*, 2007)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A leucoplasia é caracterizada por não ser removível por meio de raspagem; não regredir após eliminar potenciais factores causais; histologicamente a sua classificação não é admitida como nenhuma outra doença.

A sua descoberta, normalmente, é fortuita durante exames de rotina ou pelo próprio paciente que detecta alguma rugosidade quando passa a língua no local. (MENDES, 2000)

A leucoplasia oral é classificada em dois tipos principais: tipo homogéneo que aparece como uma lesão branca plana, uniforme e fina e o tipo não-homogéneo que inclui várias apresentações como: ponteada, nodular e Leucoplasia verrucosa.

A leucoplasia homogénea é uniforme, com uma fina área branca, alternando-se ou não com a mucosa normal. O tipo ponteada é uma lesão branca e/ou vermelha. O tipo nodular tem pequenas protuberâncias nodulares, arredondadas, excrescências predominantemente brancas. (WALL, 2009; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2007)

A leucoplasia verrucosa tem uma aparência elevada, proliferativa ou superfície ondulada. (PARLATESCU *et al.*, 2014)

A leucoplasia verrucosa proliferativa é um sub-tipo da leucoplasia verrucosa caracterizada por uma evolução agressiva, uma aparência multifocal, a resistência ao tratamento, grau mais elevado de recorrência e uma alta taxa de transformação maligna. (PARLATESCU *et al.*, 2014)

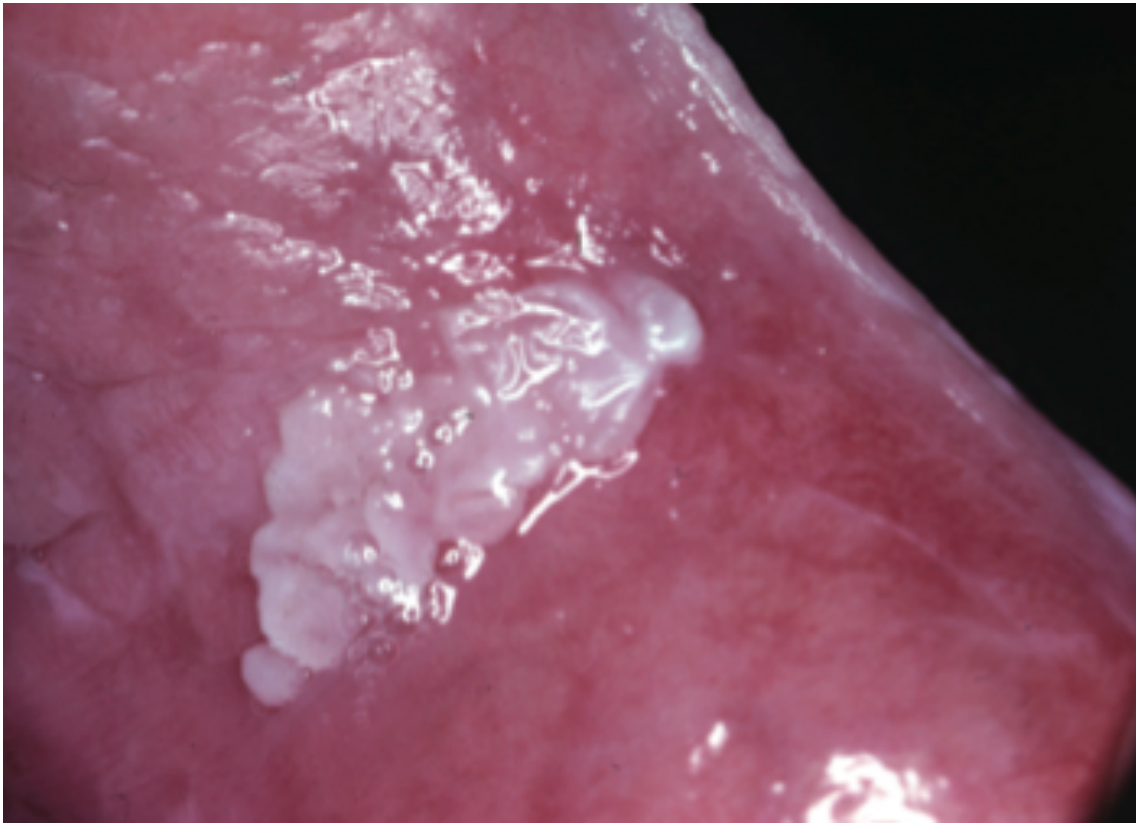


Figura 2 - Leucoplasia Homogénea (fonte: ESCRIBANO-BERMEJO M. *et al.*, 2009)



Figura 3 - Leucoplasia Não-Homogénea (fonte: MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)



Figura 4 - Leucoplasia Verrucosa (fonte: PARLATESCU, 2014)



Figura 5 - Carcinoma Espinocelular (fonte: MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Segundo Liu *et al.* (2010), o diagnóstico histopatológico segue os critérios da OMS para leucoplasia oral ao examinar a histopatologia das lesões. De acordo com o sistema de classificação binária recentemente proposto pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2005), o re-exame da amostra deve confirmar o diagnóstico de displasia epitelial. A arquitectura (um total de 7 de pontuação) e citologia (um total de 9 de pontuação) critérios para displasia epitelial foram os seguintes:

Arquitectura:
1) estratificação epitelial irregular;
2) Perda de polaridade de células basais;
3) Cristas epiteliais bulbosas ou em forma de gota;
4) Aumento do número de figuras de mitose;
5) mitoses anormalmente superficiais;
6) queratinização prematura em células individuais;
7) pérolas de queratina dentro das cristas epiteliais.
Citologia:
1) variação anormal em tamanho nuclear;
2) variação anormal em forma nuclear;
2) variação anormal em forma nuclear;
4) variação anormal na forma da célula;
5) O aumento da relação núcleo-citoplasma;
6) Aumento do tamanho nuclear;
7) figuras de mitose atípicas;
8) Aumento do número e tamanho dos nucléolos;
9) hiperchromasia.

Tabela 4 - Critérios usados para diagnosticar displasia epitelial. (fonte: WHO, 2005)

A lesão de baixo risco é baseada na observação de menos de quatro alterações na arquitectura e no mínimo cinco alterações citológicas.

A lesão de alto risco é baseada na observação de pelo menos quatro mudanças arquitectónicas e cinco alterações citológicas. (LIU *et al.*, 2010)

As características histológicas da leucoplasia variam entre, sem displasia e carcinoma. Displasia reflete as alterações histológicas que são seguidas pela perda de uniformidade ou da arquitectura das células epiteliais.

Ela pode estar relacionada com a proliferação celular ou a maturação de um distúrbio. Durante um encontro (Oral medicine about potentially malignant lesions) ocorrido em 2010 em Londres, foi recomendado a classificação binária de alterações histológicas (sem risco ou de baixo risco e risco moderado ou grave). (PARLATESCU *et al.*, 2014)

Esta classificação foi estabelecida com o objetivo de reduzir a subjectividade na classificação da displasia, aumentando assim a possibilidade de conformidade entre interpretações histológicas de diferentes patologistas.

As lesões são classificadas como não-displásicas e displásicas (displasia leve, moderada ou severa). (PARLATESCU *et al.*, 2014)

A classificação da OMS em 2005 reconhece 5 estádios histopatológicos conforme a tabela seguinte:

1	Hiperplasia escamosa	Pode estar na camada espinhosa (acantose) e/ou na camada basal/parabasal (hiperplasia celular basal); A arquitectura mostra estratificação regular sem atipia celular.
2	Displasia ligeira	O disturbio arquitectonico tecidual é limitado ao terço inferior do epitélio acompanhado de atipia citológica.
3	Displasia moderada	A distorção da arquitectura estende-se até ao terço médio do epitélio; Considerando o grau de atipia celular pode ser requerida actualização.
4	Displasia severa	A distorção da arquitectura envolve mais de 2/3 do epitélio; Distorções da arquitectura no terço médio com atipia citológica suficiente são actualizados de displasia moderada para severa.
5	Carcinoma in situ	Distorção da arquitectura em toda, ou quase toda a espessura do epitélio com atipia celular pronunciada.

Tabela 5 - Estadios histopatologicos das OPMD's epiteliais (fonte: WALL, 2009; WHO, 2005)

Na Tabela 6, outros dois sistemas de classificação são mostrados:

- O sistema neoplasia intraepitelial escamosa (SIN), que não tem sido aceite pela OMS porque não existe confirmação da transformação maligna de todas as desordens potencialmente malignas da cavidade oral;
- A classificação Ljubljana de lesões intraepiteliais escamosas (SIL), também ela, a carecer ainda de confirmação para uma utilização satisfatória na cavidade oral.

Classificação OMS	Neoplasia intraepitelial escamosa (SIN)	Classificação Ljubljana. Lesões intraepiteliais escamosas (SIL)
Hiperplasia escamosa		Hiperplasia escamosa simples
Displasia epitelial ligeira	SIN 1	Hiperplasia basal/parabasal (a)
Displasia epitelial moderada	SIN 2	Hiperplasia atípica (b)
Displasia epitelial severa	SIN 3 (c)	Hiperplasia atípica (b)
Carcinoma in situ	SIN 3 (c)	Carcinoma in situ

(a) Hiperplasia basal/parabasal pode-se assemelhar histologicamente a displasia leve, mas a primeira é conceptualmente uma lesão benigna e a segunda um baixo grau de lesões precursoras.

(b) “Epitélio arriscado”. A analogia com displasia moderada e displasia severa é aproximada.

(c) Os defensores da classificação SIN combinam displasia severa e carcinoma in situ.

Tabela 6 - Sistemas de classificação que classificam as OPMD's histologicamente. (fonte: WALL, 2009; WHO, 2005)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A complexidade do diagnóstico da leucoplasia requer o diagnóstico diferencial por seu aspecto clínico assemelhar-se a outras lesões brancas na cavidade oral que acometem o aparelho estomatognático. (NASCIMENTO *et al.*, 2011)

O diagnóstico da leucoplasia oral é estabelecido após a exclusão de outras entidades bem definidas que podem apresentar placas esbranquiçadas na mucosa oral. Tais entidades incluem: leucoedema; Nevo branco esponjoso; morsicatio buccarum ou mordedura crônica; lesões causadas por dermatite de contacto, estomatite nicotínica, ou palato do fumador; carcinoma espinocelular (CE); carcinoma verrucoso; Leucoplasia pilosa oral; linha alba; lesões orais de lúpus eritematoso sistémico; líquen plano oral e sífilis secundária.

A leucoplasia oral também deve ser diferenciada de queratose benigna no rebordo alveolar, caracterizada por uma placa esbranquiçada na região gengival do maxilar ou rebordo alveolar mandibular e, provavelmente, de origem traumática. Histologicamente, Hiperqueratose marcada é evidente, assim como hipergranulose pronunciada, com papilomatose e acantose com fusão das cristas epidérmicas, sem qualquer infiltrado de acompanhamento. (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

Num workshop realizado em 2009 pela OMS (Organização Mundial de Saúde) foi recomendado abandonar a distinção entre lesões potencialmente malignas e condições potencialmente malignas para usar o termo desordens potencialmente malignas. Desses transtornos, a leucoplasia e a eritroplasia são os mais comuns. Estes diagnósticos ainda são definidos por exclusão de outras lesões brancas ou vermelhas conhecidas. Apesar dos enormes progressos no campo da biologia molecular não existe ainda nenhum marcador que permita de forma confiável prever a transformação maligna em determinado paciente. (WALL, 2009)

O diagnóstico diferencial da leucoplasia oral é feito com queimaduras, candidíase pseudomembranosa, candidíase hiperplásica, Hiperqueratose focal, lesão por galvanismo, leucoedema, líquen plano, reações liquenóides, linha alba, lupus eritematoso, mordedura crónica, trauma crónico, papiloma, carcinoma espinocelular, placa mucosa sifilítica, carcinoma verrucoso e nevo branco esponjoso. (SILVA *et al.*, 2007, p. 288)

Um estudo comparativo entre a mucosa normal, a expressão da proteína de cornulín, queratina 4 e de queratina 13 é diminuída em tumores e displasia grave, onde o tecido pré-neoplásico possui alto risco de progressão maligna. O estudo de Schaaij-Visser (2010) avaliou se a perda de expressão destas proteínas pode prever a transformação maligna de Leucoplasia oral.

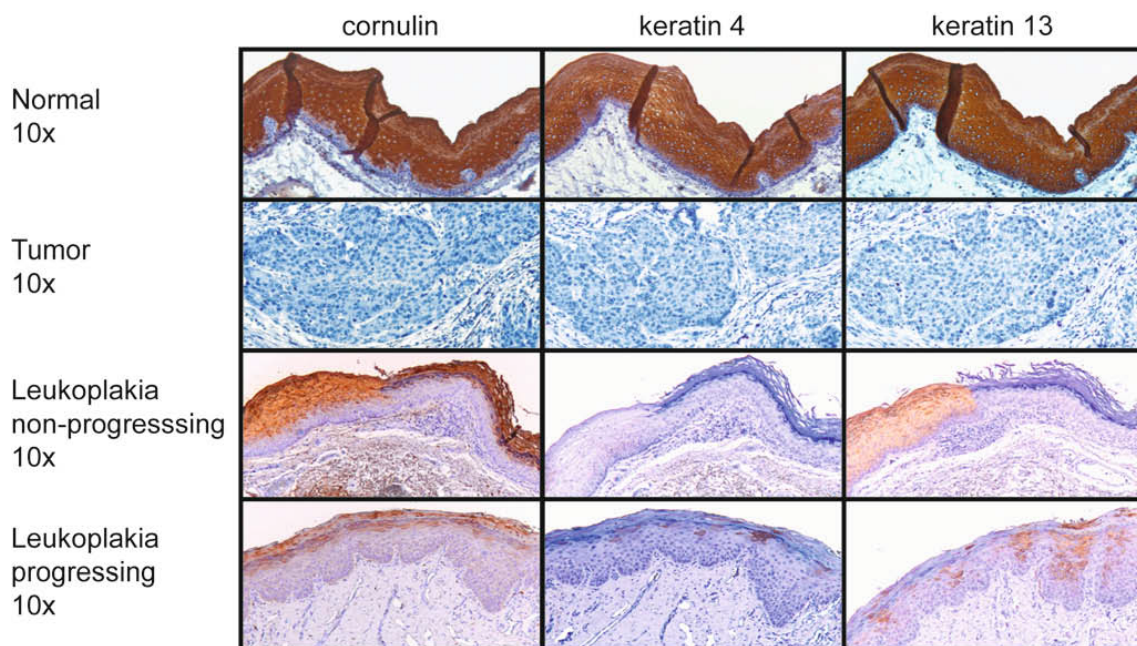


Figura 6 – Exemplos de cornulín, queratina 4 e queratina 13 em padrões de coloração no tecido normal, no tecido tumoral e em lesões de Leucoplasia. (Fonte: SCHAAIJ-VISSER *et al.*, 2010)

Na Figura, os painéis superiores mostram a maioria do padrão de coloração de cornulín, queratina 4 e queratina 13 no epitélio da mucosa normal, e os segundos

painéis superiores mostram o padrão de coloração no tecido tumoral. Os painéis inferiores mostram os padrões de coloração em uma lesão leucoplasia que não progrediu ou avançou. Observa-se, ainda, a estrutura irregular das lesões de leucoplasia com demarcações nítidas de hiperqueratose. Estas imagens ilustram ainda o padrão de coloração heterogêneo e muito diversificado de cornulín, queratina 4 e queratina 13 em lesões de leucoplasia, em comparação com o tecido normal.

As biópsias de doze leucoplasias progressivas e de 36 lesões de leucoplasia não-progressiva foram analisadas para cornulín, queratina 4 e 13 expressão queratina por imuno-histoquímica, e classificado o seu nível de displasia. A análise de Kaplan-Meier mostrou que a perda de expressão de nenhum cornulín ($p = 0,075$), queratina 4 ($p = 0,789$), nem queratina 13 ($p = 0,732$) foi significativamente associada com a transformação maligna das lesões de Leucoplasia. No entanto, a diminuição da expressão destas proteínas foi significativamente associada com a presença de hiperqueratose.

Apenas a classificação de displasia significativamente é correlacionada com a progressão maligna da leucoplasia ($p = 0,024$). Apesar das perspectivas promissoras, que diminuem a expressão das proteínas cornulín, queratina 4 e queratina 13 na mucosa oral estarem associadas a um estado de pré-malignidade, esses marcadores não prevêm a transformação maligna das lesões de leucoplasia.

A explicação mais provável é que o estado de diferenciação anormal de lesões leucoplásicas hiperqueratóticas já provoque uma diminuição da expressão, não deixando clara a suposta associação com a transformação maligna. Os resultados do estudo reforçam a importância de displasia de classificação para a predição de transformação maligna. (SCHAAIJ-VISSER *et al.*, 2010)

O fumo do tabaco é um carcinógeno potente e considerado – juntamente com o alcoolismo crónico – como o factor de risco mais importante para o desenvolvimento de cancro de cabeça e pescoço. Assim, num fumador com leucoplasia oral, é necessário diferenciar entre a chamada estomatite nicotínica ou “boca do fumador”, e a verdadeira leucoplasia. (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

O diagnóstico da leucoplasia oral pode ser descartado se um factor etiológico para a placa esbranquiçada puder ser estabelecido, excepto no caso do hábito tabágico. As infecções por Cándida, o vírus do papiloma humano (VPH), e, mais recentemente, o vírus de Epstein Barr (EBV), foram identificados como co-factores que podem afectar o prognóstico de leucoplasia estabelecida. (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

TRATAMENTO

Para tratar a leucoplasia, é necessária a remoção da causa, realizar acompanhamento e administrar medicação, caso necessário. (NASCIMENTO *et al.*, 2011)

O consenso generalizado é o de extirpar com laser qualquer leucoplasia oral, se possível, independentemente da presença ou ausência de displasia. No entanto, na verdade, não se sabe se tal remoção realmente impede o possível desenvolvimento de um carcinoma espinocelular. (WALL, 2009)

Não há consenso sobre o tratamento mais adequado para leucoplasia oral. Entre as muitas opções terapêuticas disponíveis, eliminando factores de risco (tabaco, álcool) é uma medida preventiva aplicável a todos os pacientes com essas lesões. Entre as opções terapêuticas não-cirúrgicas, Lodi (2006) concluiu que as intervenções com bleomicina tópica, retinóides sistêmicos, e licopeno sistêmico podem ajudar a resolver a displasia, mas a evidência de apoio é insuficiente, dada a falta de estudos de longo prazo. (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

Entre as modalidades terapêuticas invasivas, procedimentos de ablação, que incluem a criocirurgia, a aplicação de dióxido de carbono de luz laser, e ressecção cirúrgica, são as únicas opções com um nível aceitável de prova para o controle local a curto prazo de Leucoplasia. A longo prazo, a alta taxa de fracasso terapêutico, recorrência local, e o desenvolvimento de carcinoma espinocelular no local da ressecção pode ter várias explicações:

As evidências das alterações moleculares (perda de heterozigose) nas margens de ressecção sem envolvimento histológico sugere que as margens verdadeiramente livres de doença não são muitas vezes obtidas. Apesar de a ressecção completa, as técnicas leucoplásicas aneuploides, portanto, permite-nos prever o risco de desenvolver carcinoma espinocelular em áreas inicialmente não afectadas da cavidade oral e

estabelecer um cronograma de acompanhamento individual de acordo com as características de cada paciente. Actualmente, a abordagem terapêutica ainda está baseada na possibilidade ou não da displasia estar presente. (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

Segundo Martorell-Calatayud *et al.*, (2009), dois grupos de risco são definidos:

- Grupo com baixo risco de malignização, compreendendo:

a) Leucoplasias sem displasia.

b) Leucoplasias com displasia leve localizadas em áreas de baixo risco ou com uma extensão inferior a 200 mm ou que se apresentam clinicamente como Leucoplasia homogénea.

Uma variedade de abordagens terapêuticas podem ser tomadas neste grupo:

- Acompanhamento regular do paciente. O intervalo entre as visitas de acompanhamento não deve exceder 12 meses, a fim de detectar qualquer alteração sugestiva de transformação maligna.

- Tratamento das lesões com retinóides tópicos ou orais. A experiência na utilização desta opção terapêutica é bastante insatisfatória nos seus resultados, não conseguindo erradicação das lesões na grande maioria dos pacientes.

- Os tratamentos com técnicas ablativas não cirúrgicas, como a crioterapia e com laser de CO₂. Destas opções, o uso de luz laser tem demonstrado melhores resultados em termos de controle das lesões, e por isso é considerado o tratamento de primeira escolha para este grupo de baixo risco.

- Grupo de alto risco de transformação maligna, que compreende:

a) As Leucoplasias com displasia leve localizados em áreas de alto risco de dimensões superiores a 200 mm, ou lesões associadas com a forma clínica não homogénea;

b) Leucoplasias com displasia moderada ou grave;

c) Leucoplasias verrucosas. Neste grupo, há justificação para o tratamento cirúrgico, que consiste de remoção de toda a espessura da mucosa no local da Leucoplasia.

Posteriormente, um exame histológico minucioso da peça cirúrgica é realizado para excluir as áreas existentes de transformação maligna. No caso de detecção de carcinoma espinocelular, deve-se proceder a uma excisão radical da área afetada em conjunto com outras terapias complementares como radioterapia ou quimioterapia.

O facto de que a terapia actual não consegue um controle ideal de uma grande parte das leucoplasias, fomenta uma necessidade para desenvolver um tratamento sistémico, que actue em toda a mucosa oral: a quimioterapia oral. (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

Mediante o diagnóstico histopatológico que constate a Leucoplasia, o clínico poderá decidir sobre o tratamento mais adequado para a prevenção da transformação maligna ou para interceptar a formação de carcinomas espinocelulares. Quanto mais precoce for o diagnóstico mais possibilidade haverá para intervir evitando males maiores. Há duas modalidades de tratamento possíveis: o cirúrgico e o não-cirúrgico. (LOMBARDO, 2010)

A terapia fotodinâmica e a quimioprevenção, caracterizada pela utilização de agentes farmacológicos, surgem como alternativas de tratamento ao procedimento cirúrgico convencional que, geralmente, envolve maior morbidade. Tal modalidade também é indicada para pacientes com estado de saúde geral desfavorável, com múltiplas lesões ou quando a lesão envolve estruturas importantes como ductos de glândulas salivares maiores. (LOMBARDO, 2010, p. 25)

A terapêutica não-cirúrgica consiste na terapia fotodinâmica ou na administração de agentes farmacológicos (tópicos ou sistémicos) também denominados

de quimioprevenção: compostos retinóides e carotenos que são suplementos anti-oxidantes; possibilidade de administrar o antibiótico Bleomicina (*Bleomycin*); os retinóides que são compostos sintéticos que derivam da vitamina A (retinol), inclusive o ácido 13-cis-retinóico (pouco recomendável devido aos efeitos colaterais) e a fenretinida para gerar equilíbrio celular; beta-caroteno presente nos vegetais verde-escuros (espinafre) ou alaranjados (cenoura) e frutas como manga, mamão e laranja. (LOMBARDO, 2010)

Já a terapêutica invasiva, consiste na criocirurgia ou na utilização de laser de dióxido de carbono (CO₂) ou na excisão cirúrgica convencional.

O primeiro passo é agir sobre os gatilhos ou factores associados com leucoplasia. Elementos que podem ser a fonte de danos físicos relacionados a microtraumas (superfícies ásperas dos dentes, próteses mal ajustadas) devem ser removidos. Se o paciente é fumador e/ou usuário habitual de bebidas alcoólicas será recomendado para abandonar esses hábitos. Apesar da referência ser muitas vezes de um processo lento e por vezes incompleto, muitas leucoplasias melhoram apenas com estas medidas. De acordo com a literatura, entre 50-60% de leucoplasias desencadeadas pelo tabagismo desaparecem dentro de 6 a 12 meses após o abandono do hábito de fumar. (ESCRIBANO-BERMEJO *et al.*, 2009)

O principal objectivo do tratamento é prevenir a transformação maligna da leucoplasia e prevenir a sua recidiva, muito frequente nesta lesão. Como existe um alto grau de incerteza na previsão da transformação maligna das leucoplasias, muitas vezes o tratamento é inadequado, pois existirão inúmeras situação de indivíduos a receber tratamento sobre leucoplasias que nunca se transformariam em lesões malignas.

Na tabela seguinte um conjunto de vários tipos de tratamento actuais:

Remoção cirúrgica. Incluindo cirurgia a laser e crioterapia.
Tratamento médico tópico. Incluindo Anti-inflamatórios, Anti-fúngicos, carotenóides e retinóides.
Fim de hábitos predisponentes. Incluindo tabaco e álcool.
Terapeutica fotodinâmica
Tratamento combinado
Controlo
Placebo

Tabela 7 - Opções terapêuticas para o tratamento da Leucoplasia. (fonte: LODI, 2006)

TRANSFORMAÇÃO MALIGNA

O cancro oral é o tipo mais comum de cancro de cabeça e pescoço, com uma incidência mundial anual superior a 300 mil casos. A doença é uma importante causa de morte e morbidade, com uma sobrevida de menos de 50% em 5 anos. (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

O cancro oral é a sexta principal causa mais frequente de morte por cancro em todo o mundo. O diagnóstico precoce de lesões potencialmente malignas é uma alta prioridade para a redução das mortes por cancro oral.

A leucoplasia oral é a desordem potencialmente maligna mais conhecida, com uma taxa de transformação maligna muito variável, segundo vários estudos.

Existem inúmeros parâmetros relatados que supostamente prevêm a futura transformação maligna da leucoplasia oral. Esses parâmetros incluem, os tipos de cancro previamente diagnosticados na região da cabeça e pescoço, idade avançada, sexo feminino, ausência de hábitos de tabagismo, duração da leucoplasia, sub-tipo clínico (homogénea e não-homogénea), largura, tamanho e localização oral (bordos da língua e pavimento da boca). O uso da coloração azul de toluidina pode ajudar a identificar leucoplasias de alto risco. Outros factores incluem a presença de predição de *C. albicans*, a presença e severidade da displasia epitelial, e, além disso, numerosos marcadores moleculares, tais como a expressão exagerada de p16INK4a e Ki-67, a instabilidade cromossómica, e perda de heterozigose em 9p e TP53 mudado. Alguns dos factores preditores mencionados acima carregam um certo grau de subjetividade. Por exemplo, pode ser difícil definir objectivamente a leucoplasia homogénea. (WAAL, 2014)

O uso da coloração azul de toluidina foi referido por alguns autores, no passado, como um parâmetro que eventualmente poderia ajudar a identificar leucoplasias de alto risco. Hoje é tido como um parâmetro que apresenta maus resultados para esse propósito. (WALL, 2014)

Como já referido várias vezes, a leucoplasia oral é considerada a desordem potencialmente maligna mais comum da mucosa oral. A taxa de transformação maligna que apresenta em vários estudos apresenta um enorme intervalo de 0,6 a 20%.

Contudo praticamente todos os estudos pesquisado concordam que os seguintes parâmetros podem prever a futura transformação maligna:

- É mais frequente no sexo feminino do que sexo masculino;
- Mais em pacientes com mastigação habitual de tabaco;
- Entre não-fumadores tem uma maior taxa de transformação maligna;
- Diagnóstico de cancro prévio na região da cabeça e pescoço;
- A duração da leucoplasia;
- O tipo da leucoplasia (homogénea ou não-homogénea sendo esta mais propensa à malignidade)
- Relativamente à localização: lesões no pavimento da boca, língua e palato mole ventro-lateral têm um alto risco de transformação maligna.

Os factores de risco comumente reconhecidos que carregam estatisticamente um risco acrescido de transformação maligna num carcinoma espinocelular são elencados na Tabela 8.

Desses factores de risco, a presença de displasia epitelial - muitas vezes correlacionando-se com o sub-tipo clinico não-homogéneo, eritroleucoplásico - é, em geral, considerado o mais importante indicador do potencial de malignidade. (WALL, 2009)

Sexo feminino
Leucoplasias de longa duração
Leucoplasias em não-fumadores (Leucoplasia idiopática)
Localização na língua e/ou pavimento da boca
Tamanho > 200mm ²
Leucoplasia não-homogénea
Presença de <i>C. albicans</i>
Presença de displasia epitelial

Tabela 8 - Factores de risco relatados com significado estatístico para a transformação maligna da leucoplasia, listados numa ordem aleatória (fonte: WALL, 2009)

A percentagem anual de transformação maligna varia em diferentes partes do mundo, provavelmente como resultado de diferenças dos hábitos tabágicos e hábitos alimentares. Apesar da displasia epitelial ser um factor prognóstico importante de transformação maligna, deve-se perceber que nem todas as lesões displásicas se tornam malignas. Por outro lado, as lesões não-displásicas também podem tornar-se malignas. Em algumas partes do mundo, a língua e o pavimento da boca podem ser considerados locais de alto risco no que diz respeito à transformação maligna da Leucoplasia, podendo, no entanto, não ser o caso em outras partes do mundo.

A cessação tabágica (factor etiológico conhecido mais comum para a leucoplasia oral) tem demonstrado ser uma medida eficaz no que diz respeito à incidência de leucoplasia e também à incidência de cancro oral. Triagem para pré-cancro oral pode ser indicada em indivíduos em risco. (WAAL *et al.*, 1997)

A frequência de transformação maligna em leucoplasias orais varia entre 0 e 20% durante um período de observação de 30 anos. Em geral, é mais ou menos aceite,

de que aproximadamente 5% de todas as leucoplasias se vão transformar em cancro num período médio de cinco anos. (SCHEPMAN *et al.*, 1998)

Na tabela seguinte, Reibel (2003) elencou um conjunto de estudos relativos às taxas de transformação maligna da Leucoplasia Oral:

Estudo/Ano	País	Material	Observação (anos)	% de transformação maligna
Pindborg et al., 1968	Dinamarca	248	3.9	4.4
Silverman and Rosen, 1968	EUA	117	1-11	6.0
Kramer et al., 1970	Reino Unido	187	?	4.8
Mehta et al., 1972	India	117	10	0.9
Silverman et al., 1976	India	4762	2	0.13
Bánóczy, 1977	Hungria	670	9.8	6.0
Silverman et al., 1984	EUA	257	7.2	17.5
Lind, 1987	Noruega	157	9.3	8.9
Schepman et al., 1998	Holanda	166	2.5	12.0

Tabela 9 - Estudos seleccionados sobre transformação maligna da leucoplasia Oral (Fonte: REIBEL, 2003)

Victoria-Bárzaga (2010) apresentou um caso clínico de uma mulher de 38 anos na qual foi diagnosticado um carcinoma espinocelular no terço lateral do lábio direito após diagnosticada leucoplasia decorrente de hábito intensivo de fumar adquirido durante a adolescência; reporta também a exposição quotidiana ao sol devido à actividade laboral como trabalhadora agrícola desde os 16 anos de idade; maus hábitos de higiene oral e presença de cáries não tratadas. É importante afirmar que a prevalência de carcinoma espinocelular no sexo feminino é um evento menos comum e sendo que o carcinoma espinocelular afecta mais o sexo masculino após os sessenta anos de idade, mas os antecedentes pessoais de leucoplasia associados à exposição crónica a carcinógenos ambientais (raios ultravioleta do sol) e ao hábito de fumar propiciaram o

aparecimento de lesões pré-malignas que evoluiu para o quadro de carcinoma espinocelular.

O carcinoma espinocelular é um tumor maligno oriundo dos queratinócitos da pele e das membranas mucosas; manifesta distintos níveis de malignidade e as suas características mais importantes são a anaplasia, rápido crescimento, destruição do tecido local e capacidade para metastizar. A paciente foi diagnosticada com carcinoma diferenciado acompanhado de metástases ganglionares regionais. No caso em questão, o processo cancerígeno teve origem a partir de uma lesão pré-maligna, pois a paciente reportou que já há dois anos que a Leucoplasia tinha sido diagnosticada e naquela ocasião tinha parado de fumar. (VICTORIA-BARZAGA, 2010)

Um outro estudo foi realizado entre pacientes chineses portadores de Leucoplasia com o intuito de analisar o seu potencial de malignização, ou seja, estimar a taxa de transformação maligna numa coorte de acompanhamento a longo prazo, explorar a utilidade do novo sistema binário de classificação de displasia e identificar factores significativos de transformação maligna na leucoplasia oral. (LIU *et al.*, 2010)

Um total de 218 pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de leucoplasia oral foram retrospectivamente revistos. Eles foram seleccionados entre todos os arquivos do Departamento de patologias da mucosa oral do Ninth People's Hospital, da Escola de Medicina da Universidade de Shanghai Jiao Tong. O período médio de acompanhamento foi de 5,3 anos. (LIU *et al.*, 2010)

Entre os 218 casos de leucoplasia oral, 39 (17,9%) pacientes desenvolveram cancro oral, com uma duração média de 5,2 anos. A análise de regressão de Cox revelou que a displasia foi factor independente de risco para transformação maligna da leucoplasia oral, mas a idade, sexo, localização da lesão, dieta, hábitos tabágicos e ingestão de álcool não foram factores de risco. Leucoplasia Oral displásica de alto risco foi associada a 4,57 vezes (intervalo de confiança de 95%, 2,36-8,84, $P < 0,001$) maior

risco de transformação maligna, em comparação com displasia de baixo risco. Em consonância com este resultado, os pacientes com leucoplasia oral displásica de alto risco tiveram significativamente maior incidência maligna que os com displasia de baixo risco, particularmente durante os primeiros 2-3 anos de follow-up, por meio de análise de Kaplan Meier (teste log-rank, $P < 0,001$). (LIU *et al.*, 2010)

O estudo de Liu *et al.* (2010) concluiu que a função do novo sistema binário na predição de risco de transformação maligna da leucoplasia oral foi investigada neste estudo. A utilização de displasia de alto risco como indicador importante para avaliar o risco de transformação maligna em pacientes com leucoplasia oral foi sugerida, o que pode ser útil para guiar a escolha do tratamento na prática clínica.

Há muito debate sobre se as espécies de *Cândida* estão implicadas na etiologia ou progressão das leucoplasias. Diferentes tipos de espécies de *Cândida* produtoras de nitrosaminas (excepto a variante comum *albicans*) têm sido isoladas de leucoplasias clinicamente não-homogêneas com resultado histológico de displasia. Eliminar o fungo leva a transformação da variante leucoplasia não-homogênea de alto risco para uma forma homogênea de baixo risco. A super-infecção fúngica é, portanto, considerada como um factor de risco significativo para a oncogénese. (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

Uma melhor compreensão da biologia molecular do desenvolvimento do cancro é a única maneira de otimizar as hipóteses de predizer o potencial oncogénico da leucoplasia. Recentemente, estudos de biologia molecular descobriram que uma percentagem variável de leucoplasias orais estão associados com anormalidades moleculares também encontradas em carcinomas espinocelulares da cavidade oral. Estas alterações reflectem potencial oncogénico independentemente de atipia histológica. De facto, o aparecimento destas anormalidades citogenéticas tinha sido descrito em leucoplasias sem atipia celular. (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

Avaliação histológica de displasia epitelial é atualmente o padrão-ouro para avaliar o risco de transformação maligna da leucoplasia oral. No entanto, o diagnóstico e avaliação do grau da displasia epitelial são subjetivos. Além disso, algumas das lesões displásicas podem permanecer estáticas ou mesmo regredir e lesões não-displásicas também se podem tornar malignas. Portanto, os biomarcadores objetivos são necessários para avaliar e esclarecer o potencial de transformação maligna da leucoplasia oral. (LIU, 2012)

A diagnóstico histológico de displasia é notoriamente difícil, com apenas, na melhor das hipóteses, a concordância moderada entre patologistas. Como seria de esperar, a discordância é maior em casos de displasia leve e menos na displasia moderada e severa. As alterações epiteliais em displasia leve podem ser atribuídas a alterações secundárias à reacção a uma lesão ou inflamação, muitas vezes chamadas de atipias epiteliais reactivas. Por outro lado, os casos de atipia epitelial reactiva podem ser excessivamente diagnosticados como displasia. É por isso que alguns patologistas passaram a usar um sistema binário para o diagnóstico de displasia de baixo grau em detrimento da displasia de alto grau, supostamente mais provável para transformar em cancro invasivo. Há um entendimento de que as lesões de baixo grau ou displasia leve podem ser de difícil distinção com atipia reativa. Além disso, alterações arquitectónicas de displasia, como a configuração verrucosa, sem evidências de displasia citológica, são muito importantes na avaliação da displasia. (FARAH *et al.*, 2014)

No estudo de Lee *et al.* (2010) que avaliou 200 casos, o sub-diagnóstico de uma única biópsia versus múltiplas biópsias foi de 29,5% e 11,9%, respectivamente. A prevalência de carcinoma invasivo na amostra de ressecção foi de 12,0% na única biópsia versus 2,4% nas várias biópsias. Isso levanta outra questão importante. Se dentro de uma leucoplasia homogénea grande ou não, existem áreas que apresentam displasia e outras regiões que mostram apenas hiperqueratose sem displasia, são as áreas de hiperqueratose sem displasia precursoras para displasia? (FARAH *et al.*, 2014)

Pode ser que as áreas leucoplásicas que mostram queratose ou hiperqueratose histopatologicamente, mas têm pouca evidência de anormalidade citológica podem de facto, representar as primeiríssimas mudanças na carcinogénese. Em duas entidades reconhecidas clinicamente, a leucoplasia verrucosa e a leucoplasia verrucosa proliferativa, as alterações histopatológicas são as de hiperqueratose e arquitectura epitelial verrucosa, o que comprova apenas o mínimo ou nenhuma displasia epitelial. leucoplasia verrucosa proliferativa é uma entidade clínico-patológica primeiro reconhecido por Hansen et al. em 1985 que observaram casos de leucoplasia que foram de crescimento lento, persistentes, irreversíveis e com componentes eritematosas frequentemente desenvolvidas. Estudos têm mostrado que, posteriormente, 40-70% dessas lesões irão desenvolver carcinoma invasivo quando seguidas ao longo do tempo. É muito provável que todos os três factores que desempenham um papel em maior ou menor grau, na transformação da chamada hiperqueratose benigna para carcinoma invasivo. (FARAH *et al.*, 2014)

Para fins de divulgação, parece não haver nenhuma razão para distinguir leucoplasias associadas ao tabaco de leucoplasias não-associadas ao tabaco, ou seja, as chamadas leucoplasias idiopáticas. Uma lesão pré-cancerígena tem sido definida como um tecido morfológicamente alterado, em que o cancro é mais provável de ocorrer que a sua contra-parte aparentemente normal. (WALL *et al.*, 2001)

Numa outra direcção, temos a explicação etiológica da lesão leucoplásica relacionada muitas vezes com o tabagismo, numa proporção de seis para um, comparando fumadores e não-fumadores. Há maior potencial de transformação maligna quando o consumo de tabaco vem associado ao alcoolismo. (NASCIMENTO *et al.*, 2011)

Um estudo mostrou as frequências dos diferentes tipos clínicos de Leucoplasia Oral na população de Joanesburgo, África do Sul, demonstram que oitenta e cinco por cento (81/95) dos casos de leucoplasia oral eram do tipo homogénea e 15% (14/99) eram do tipo não-homogénea. Da leucoplasia não-homogénea, 50% (7/14) eram

eritroleucoplasia, 43% (6/14) eram leucoplasia verrucosa e 7% (1/14) era uma leucoplasia verrucosa proliferativa. (CHANDRAN, 2012)

O mesmo estudo de Chandran (2012) apresentou os seguintes resultados: em fumadores, 43% (32/74) das lesões de leucoplasia apresentavam displasia epitelial, enquanto em não-fumadores 62% (13/21) não apresentavam displasia epitelial.

Esta diferença não foi estatisticamente significativa (p -value = 0,292). 48% (39/81) das leucoplasias homogêneas tinham displasia, enquanto apenas 42,8% (6/14) de leucoplasias não-homogêneas apresentavam displasia. 52% (42/81) de leucoplasias homogêneas não apresentavam displasia epitelial, enquanto 57,1% (8/14) de leucoplasias não-homogêneas não apresentavam displasia epitelial.

Um estudo realizado por Erea (2014) elencou todas as leucoplasias de acordo com um sistema de classificação e estadiamento clínico-patológico. O grupo continha 144 pacientes. O tamanho, a presença e o grau de displasia epitelial foram incorporados num sistema de classificação e estadiamento clínico-patológico.

O tratamento inicial consistiu na excisão cirúrgica, vaporização a laser de CO₂ ou apenas observação. O período médio de acompanhamento foi de 51,2 meses (DP = 39,33, variando de 12-179 meses).

Em 16 dos 144 pacientes (11%), a transformação maligna ocorreu entre 20 e 94 meses (média de 57,0 meses) após a primeira visita, a taxa de transformação maligna de cerca de 2,6%.

Uma lesão de tamanho grande (4 centímetros) mostrou ser o preditor apenas estatisticamente significativo de transformação maligna ($P = 0,034$). O tamanho de 4 centímetros mostrou ser o único factor importante para prever a transformação maligna da leucoplasia oral.

Não há outros parâmetros epidemiológicos, etiológicos, clínicos ou histopatológicos com significado estatístico.

ESTADIAMENTO

A fim de promover uma comunicação uniforme é recomendado o uso de um sistema de classificação em que o tamanho e as características histopatológicas são tidas em conta. Para além disso, o género, a idade no momento de diagnóstico, possíveis factores etimológicos, se identificados e os locais acometidos devem ser registados (WALL, 2009)

Tamanho	
L1	Tamanho da leucoplasia única ou conjunto de múltiplas leucoplasias < 2 cm
L2	Tamanho da leucoplasia única ou conjunto de múltiplas leucoplasias 2-4 cm
L3	Tamanho da leucoplasia única ou conjunto de múltiplas leucoplasias > 4 cm
LX	Tamanho não especificado
Patologia	
P0	Sem displasia epitelial (inclui aparente displasia ligeira)
P1	Displasia epitelial ligeira a moderada
P2	Displasia epitelial severa
PX	Ausência ou presença de displasia epitelial não especificada no relatório de patologia

Tabela 10 - Classificação e sistema de estadiamento para a Leucoplasia Oral. (fonte: WALL, 2009)

Deste sistema de classificação resultam 4 estadios:

Estadio I	L1P0
Estadio II	L2P0
Estadio III	L3P0 ou L1L2P1
Estadio IV	L3P1 e qualquer L P2

Tabela 11 - Sistema de estadiamento OL-Staging System. (fonte: WALL, 2009)

Regras gerais de aplicação deste sistema de estadiamento (OL-staging system):

1. Se existirem dúvidas quanto à categoria a ser atribuída a L (tamanho), então, deverá ser a categoria mais baixa (i.e., menos avançada) a ser escolhida. O mesmo se reflectirá para a definição dos estadios.
2. No caso de biópsias múltiplas de lesão única de leucoplasia ou biópsias de leucoplasias múltiplas, deverá ser utilizada a categoria de maior severidade de entre todos os resultados histopatológicos.
3. Para efeitos de reportar, a localização oral deverá ser realizada de acordo com a ICD-DA (World Health Organization, International Classification of Diseases. Tenth Revision. Application to Dentistry and Stomatology, ICD-DA, Geneva, 1992).

ACOMPANHAMENTO / FOLLOW UP

O controlo periódico após a detecção da leucoplasia oral deve respeitar um período entre 6 meses a um ano para pacientes tratados e não-tratados. Os pacientes que tenham apresentado lesões displásicas que não tenham sido tratadas devido à sua extensão, deverão sofrer um controle em períodos mais curtos de 3 meses. (PATRÍCIO, 2011)

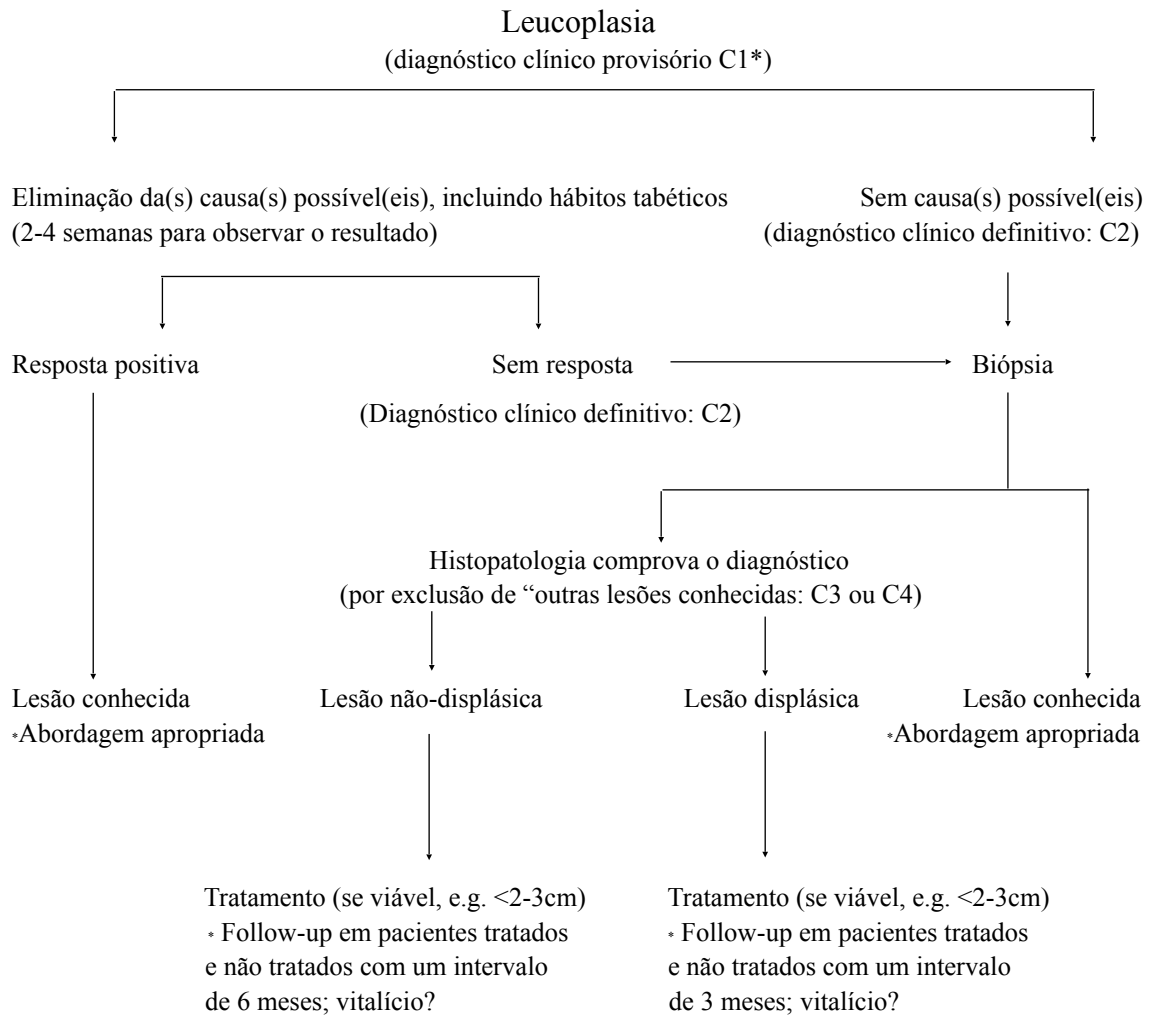
Um estudo de acompanhamento de uma população de base hospitalar de 166 pacientes com leucoplasia revelou uma taxa de transformação maligna anual de 2,9%. O período médio de acompanhamento foi de 29 meses. Os parâmetros associados a um maior risco de transformação maligna foram para o sexo feminino ($P < 0,025$), ausência de tabagismo nas mulheres (PC 0,05) e um aspecto clínico não-homogénea ($P = 0,01$). Para a apresentação uniforme, um sistema de classificação e estadiamento proposto recentemente tem sido utilizado. Leucoplasias em estágio IV, que consistem em lesões com displasia epitelial moderada ou grave, foram associadas a um maior risco de transformação maligna ($P < 0,01$). Não houve sublocais orais associados a um risco aumentado. (SCHEPMAN *et al.*, 1998)

Tendo em vista o alto risco de recorrência após a cirurgia e do risco de desenvolvimento de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço em um local distante do local leucoplásico primário, esses pacientes devem ser submetidos a follow-up para o resto de suas vidas em intervalos regulares. Estes intervalos podem variar entre 3 a 6 meses em pacientes considerados de alto risco e de 6 a 12 meses, em pacientes considerados de baixo risco. (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009)

O conceito de um processo de duas etapas de desenvolvimento de cancro na mucosa oral, ou seja, a presença inicial de um precursor, posteriormente, evoluir para o cancro, está bem estabelecido. A leucoplasia oral é a lesão precursora mais conhecida. A evidência de que leucoplasias orais são potencialmente malignas é derivada

principalmente de estudos de seguimento mostrando que entre <1 e 18% das lesões pré-malignas orais irão desenvolver cancro oral; tem sido demonstrado que certos sub-tipos clínicos da leucoplasia correm um risco maior para a transformação maligna que outros. A presença de displasia epitelial pode ser ainda mais importante em predizer o desenvolvimento maligno do que as características clínicas. (REIBEL, 2003)

Três grandes problemas, no entanto, estão ligados à importância de displasia epitelial em predizer o desenvolvimento maligno: (1) O diagnóstico é essencialmente subjetivo, (2) parece que nem todas as lesões que apresentam displasia acabarão por se tornar malignas e algumas podem até regredir, e (3) carcinoma pode desenvolver-se a partir de lesões em que displasia epitelial não foi diagnosticada em biópsias anteriores. Existe, portanto, uma necessidade substancial de melhorar a avaliação histológica de displasia epitelial ou, uma vez que a displasia epitelial não parece ser invariavelmente associada com, ou mesmo um pré-requisito necessário para o desenvolvimento maligno, pode ser necessário o desenvolvimento de outros métodos para a previsão da maligna potencial de lesões pré-malignas. Como consequência destes problemas, várias tentativas têm sido feitas para relacionar características biológicas ao potencial maligno das leucoplasias. Marcadores biológicos moleculares têm sido sugeridos para ser de valor no diagnóstico e avaliação prognóstica das leucoplasias. Os marcadores de diferenciação epitelial e, mais recentemente, marcadores genómicos poderiam ser bons candidatos para melhorar a avaliação prognóstica de precursores de cancro oral. Como, no entanto, um ou o painel de marcadores moleculares não tenha sido determinado, que permita uma previsão do prognóstico de um pré-cancro oral, que seja mais confiável do que o registo de displasia. No entanto, estes novos marcadores podem ser considerados como complementares para avaliação de prognóstico convencional. (REIBEL, 2003)



* C = Factor certeza

Figura 7 - Acompanhamento da Leucoplasia Oral (adaptado de WALL, 2009)

CONCLUSÃO

A leucoplasia oral é uma desordem potencialmente maligna que vem sendo estudada com intensidade, no entanto, restam muitas controvérsias em relação à sua etiologia, quanto ao melhor tratamento e quanto ao prognóstico. Dessa forma, estabelecer o potencial de transformação maligna é uma incógnita de alta complexidade.

Nesta pesquisa, percebemos que alguns autores insistem na importância do acompanhamento de pacientes que apresentem leucoplasia e tenham histórico de uso de tabaco e ingestão de bebidas alcoólicas, entendendo que há maior propensão à transformação maligna nesta população.

A leucoplasia oral é uma lesão muito comum, no entanto, não é sempre facilmente distinguida de outras lesões brancas que podem ocorrer na cavidade oral.

Recentemente, descobriu-se que a expressão de cornulín, queratina 4 e queratina 13 é significativamente diminuída em tumores e epitélio da mucosa em alto risco de transformação maligna, quando comparado com a mucosa oral normal. (SCHAAIJ-VISSER *et al.*, 2010)

As definições de leucoplasia são muito variáveis e foram evoluindo, principalmente, por influência da OMS (Organização Mundial da Saúde) que incentiva o desenvolvimento de pesquisas com o intuito de conhecer melhor a patologia e o seu potencial de transformação maligna.

Apesar da disponibilidade de um número significativo de estudos de coorte com um número adequado de pacientes e um acompanhamento adequado, o significado prognóstico exacto das características clínicas das OPMDs não estão totalmente estabelecidas. Dessa forma, sugere-se que uma documentação fotográfica deva estar presente em todo o processo e, por outro lado, pode ser relevante uma nova

classificação de OPMD's com o intuito de dividir estas desordens, segundo o seu potencial de transformação de maligna. (FARAH *et al.*, 2014)

Os autores não encontram um consenso para atestar o hábito tabágico como principal agente etiológico, mas ficou evidente neste trabalho que o hábito tabágico contribui grandemente para o aparecimento da leucoplasia. Neste sentido, pode-se ilustrar com o caso da mulher de 38 anos, com uso recorrente de tabaco desde a adolescência, gerando um caso raro de leucoplasia que evoluiu para carcinoma espinocelular, contrariando as estatísticas que apontam maior prevalência de carcinoma no sexo masculino com idade acima dos sessenta anos.

O consumo de álcool é apontado frequentemente como agente etiológico para a leucoplasia, no entanto, a maior parte dos autores afirmam que etiologia da leucoplasia é desconhecida ou, pelo menos, não definida, gerando um contra-senso.

Quanto à transformação maligna também não há factores claramente estabelecidos, porque afirma-se que uma única biópsia de uma lesão clínica grande ou não-homogénea pode não representar o todo da lesão que possui áreas distintas quanto ao potencial de transformação maligna, e que normalmente com múltiplas biópsias se baixa a expectativa de malignização para carcinoma invasivo, por exemplo.

A pesquisa revelou que quando há displasia aumenta o potencial de transformação maligna da desordem, em oposição, à presença de hiperqueratose sem displasia, que mais dificilmente evolui para cancro oral. No entanto, mais estudos são necessários para constatar esta hipótese. De qualquer das formas, todos apontam a displasia com um factor prognóstico muito relevante na transformação maligna das leucoplasias. Nem todas as lesões com displasia se transformarão em cancro, e, facto muito importante, existirão lesões que embora não apresentem displasia, poderão tornar-se malignas.

As taxas de transformação maligna variam consideravelmente de estudo para estudo. Isto pode-se explicar com o estudo de populações muito diferentes culturalmente, do ponto de vista dos hábitos dietéticos e tabéticos.

Apesar do enorme progresso a área da biologia molecular, não existe ainda nenhum marcador ou conjunto de marcadores que permita de forma confiável, prever a transformação maligna das leucoplasias. (WALL, 2009)

Dessa forma, parece bem evidente que na actualidade não existem factores prognósticos confiáveis de transformação maligna da leucoplasia oral.

BIBLIOGRAFIA

BARNES, L. *et al.* World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Head and neck tumours. World Health Organization; 2005.

BLAGGANA, A. *et al.* Oral Leukoplakia: A Therapeutic Challenge-An Update. Journal of Innovative Dentistry, Vol 1, Issue2, May-August 2011.

CHANDRAN, R. Oral leukoplakia in a south african sample: a clinicopathological study. 2012. 59 f. Tesis (Master of Science in Dentistry in the branch of Oral Pathology) – Faculty of Health Sciences, University of Witwatersrand, Johannesburg, 2012.

EREA, B. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. Oral Diseases (2014) 20, e19–e24.

ESCRIBANO-BERMEJO M. *et al.* Leucoplasia oral: Conceptos actuales. Av. Odontostomatol 2009; 25 (2): 83-97.

FARAH, S. *et al.* Oral Cancer and Oral Potentially Malignant Disorders. International Journal of Dentistry. Volume 2014. p. 1-6.

HO, Pei-Shan *et al.* Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. BMC Cancer 2009, 9:260.

LEE JJ. *et al.* Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. Clin Cancer Res. 2000;6:1702–10.

LODI G. *et al.* Interventions for treating oral leukoplakia. Cochrane Database Syst Rev; 2006

LOMBARDO, E. Leucoplasia oral: epidemiologia, aspectos clínicos, microscópicos e conduta. 2010. 60 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

LIU, W. et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer* 2010, 10:685.

LIU, W. Two Stem Cell Markers, ATP-Binding Cassette, G2 Subfamily (ABCG2) and BMI-1, Predict the Transformation of Oral Leukoplakia to Cancer: A Long-Term Follow-Up Study. *Cancer* March 15, 2012.

MARTORELL-CALATAYUD, A. Oral Leukoplakia: Clinical, Histopathologic, and Molecular Features and Therapeutic Approach. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:669-84.

MENDES, A. Cancro de boca: um campo a ser explorado pela Fonoaudiologia. Rio de Janeiro: CEFAC – Centro de Especialização em Fonoaudiologia Clínica, 2000. 72p.

NAPIER, S. et al. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med* (2008) 37: 1–10

NEVILLE BW. et al. *Patologia Oral & Maxilofacial*. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1995.

NASCIMENTO, J. et al. Leucoplasia: uma revisão de literatura. *Rev. Ibirapuera, São Paulo*, n. 1, p. 58-61, jan./jun. 2011.

PARLATESCU, I. et al. Oral Leukoplakia – an Update. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine* 2014; 9(1): 88-93.

PATRÍCIO, J. Evolução das lesões pré-malignas orais: Orientações para os médicos dentistas. Porto, Junho de 2011. p. 17-32.

PETTI, S. Pooled estimated of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncology*. 2003;39(8):770-80.

PINDBORG, J. et al. *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa*. 2nd ed. Tumours WIHCo, editor: Springer; 1997.

PRASANNA, J. Potentially malignant lesion – oral leukoplakia. *Glo. Adv. Res. J. Med. Med. Sci.* Vol. 1(11) pp. 286-291, December, 2012.

REIBEL, J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 14(1):47-62 (2003).

SCHAAIJ-VISSER, Tienneke B.M. et al. Evaluation of cornulin, keratin 4, keratin 13 expression and grade of dysplasia for predicting malignant progression of oral leukoplakia. *Oral Oncology* 46 (2010) 123–127.

SCHEPMAN, K. P. et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncology* 34 (1998) 270-275.

SILVA, Ivana da et al. Leucoplasia: uma revisão de literatura. *RGO, Porto Alegre*, v. 55, n.3, p. 287-289, jul./set. 2007.

VICTORIA-BÁRZAGA, Héctor Oscar. Carcinoma espinocelular invasivo diferenciado: presentación de un caso. *AMC, Camagüey*, v. 14, n. 4, agosto 2010.

WAAL, Isaïc van der et al. Oral Leukoplakia: a Clinicopathological Review. *Oral Oncology*, Vol. 33, No. 5, pp. 291-301, 1997.

WAAL, Isaïc van der et al. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncology* 38 (2002) 521–526.

WAAL, Isaïc van der. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncology* 45 (2009) 317–323.

WAAL, Isaïc van der. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Oral*. 2014 Jul 1;19 (4):e386-90.

WARNAKULASURIYA S. et al. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):575-80.

WARNAKULASURIYA S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncol* 2009, 45:309-316.