

Fabiana Manuel Costa

**Diagnóstico e Tratamento da Leucoplasia Proliferativa Verrucosa**

Universidade Fernando Pessoa,

Porto, 2015



Fabiana Manuel Costa

**Diagnóstico e Tratamento da Leucoplasia Proliferativa Verrucosa**

Universidade Fernando Pessoa,

Porto, 2015

Fabiana Manuel Costa

Diagnóstico e Tratamento da Leucoplasia Proliferativa Verrucosa

Assinatura do Autor:

---

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

Orientador:

*Doutor Pedro Ferreira Trancoso*

## Resumo

Embora a sua incidência seja variada, o cancro da cabeça e do pescoço é responsável por aproximadamente 350 000 mortes por ano em todo o mundo, sendo uma grande preocupação para a saúde pública.

Estes cancros podem ser precedidos por lesões potencialmente malignas, entre as quais se insere a leucoplasia.

A leucoplasia oral foi definida pela OMS como “uma lesão predominantemente branca da mucosa oral que não pode ser caracterizada como qualquer outra lesão definível” (Pindborg et al., 1997; Van der Waal & Axéll, 2002).

Há um tipo de leucoplasia, denominada leucoplasia proliferativa verrucosa (LPV) cujo aspecto clínico inicial é caracterizado pela presença duma lesão branca, homogénea, aparentemente inócua, que desenvolve áreas eritematosas, superfície verrucosa, comportamento agressivo e envolvimento multifocal com o passar do tempo.

Por um lado, este tipo de leucoplasia tem características especiais, tais como a elevada taxa de malignização, que pode atingir 70% dos casos e por outro lado, a elevada taxa de recidiva.

O problema quanto ao diagnóstico destas lesões é que normalmente já é feito tardiamente, numa fase em que as lesões já evoluíram, de forma que o prognóstico se torna menos favorável.

Embora haja tratamento para a LPV, ainda nenhum conseguiu reduzir as recorrências.

Desta forma, considera-se fundamental o diagnóstico precoce para assim identificar pacientes de risco.

Palavras-chave: Leucoplasia proliferativa verrucosa; Diagnóstico; Tratamento

## **Abstract**

Although its incidence is not precise, the head and neck cancer is responsible for 350 000 deaths approximately, per year all around the world, which is a huge concern for public health.

These cancers can be preceded by lesions highly malignant in which leukoplakia is inserted.

The oral leukoplakia was defined by OMS as being “a mainly white lesion of the oral mucosa that can not be defined as any other lesion.”

There is a type of leukoplakia, called proliferative verrucous (PVL) which at first clinical approach, presents a white homogeneous lesion, apparently inoffensive that develops erythematous and verrucous areas, aggressive behaviour along the time.

On one hand, this type of leukoplakia has special characteristics such as high malignancy rate, which can reach 70% of cases and on the other hand, the high recurrence rate.

As far as it concerns the diagnostic problem of these lesions is that usually done very late, in a stage in which the lesions have already developed in such a way that the prognostic is less favourable.

Nevertheless there is treatment for PVL, none was able to have complete success.

In this way, it is crucial a fast growing diagnosis in order to identify the patients at risk.

Key-words: Proliferative verrucous leukoplakia; Diagnosis; Treatment.

## **Agradecimentos**

Embora uma dissertação seja, pela sua finalidade académica, um trabalho individual, há contributos de natureza diversa que não podem nem devem deixar de ser realçados. Por essa mesma razão, desejo expressar os meus mais sinceros agradecimentos:

### **Aos meus pais,**

Este é o resultado do vosso trabalho! É o resultado da vossa compreensão, dedicação, ambição, do amor e confiança que depositaram em mim. Obrigada por todo o esforço que fizeram ao longo destes anos para que pudesse chegar até aqui. Se hoje posso concluir esta etapa, é porque vocês mo proporcionaram.

Espero que um dia se venham a orgulhar de mim tal como eu me orgulho de vocês todos os dias.

Amo-vos muito!

### **À minha irmã Filipa,**

Que me apoiou incondicionalmente e sempre me tentou aconselhar e ajudar. Um sincero obrigado por mais do que uma irmã, ser uma eterna amiga.

### **À minha avó Iria,**

Um muito obrigado por cada oração, por cada telefonema de preocupação, por cada vela acesa em cada momento de angústia. Agradeço ainda mais, por nunca ter deixado de acreditar em mim.

### **À minha amiga Joana,**

“Um amigo é um bem, é um tesouro que se tem, são as brumas da memória que nos levam mais além. São momentos bons e maus, nesta estrada percorrida, não te trocava por nada desta vida.”

Obrigada por teres atravessado esta etapa comigo, por cada conselho dado e pelo apoio incondicional.

**À minha binómia Gabrielle,**

Pela grande amizade, pela troca de experiência, por todos os conhecimentos trocados ao longo do curso e pela enorme capacidade que desenvolvemos de nos auxiliarmos de forma a que enfrentássemos cada obstáculo com sucesso.

**Ao meu orientador, Doutor Pedro Ferreira Trancoso,**

Pela dedicação ao trabalho e pesquisa, pela sua sapiência, rigor e críticas oportunas. Obrigado por todo o conhecimento transmitido, não só a nível clínico, mas também por ser um exemplo e uma inspiração profissional.

# ÍNDICE

<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>II. DESENVOLVIMENTO</b> .....	3
<b>1. Material e Métodos</b> .....	3
<b>2. Leucoplasia oral</b> .....	4
<b>a. Transformação maligna</b> .....	6
<b>III- Leucoplasia proliferativa verrucosa</b> .....	8
<b>a. Epidemiologia</b> .....	9
<b>b. Etiologia</b> .....	10
<b>i - Tabaco</b> .....	10
<b>ii - Vírus Papiloma Humano (HPV)</b> .....	11
<b>iii - Oncogenes</b> .....	12
<b>v - Candidíase</b> .....	12
<b>c. Manifestações clínicas</b> .....	13
<b>d. Histopatologia</b> .....	15
<b>4. Diagnóstico</b> .....	18
<b>a. Transformação Maligna</b> .....	23
<b>6. Tratamento e Recidiva</b> .....	24
<b>i - Cirurgia</b> .....	25
<b>ii - Cirurgia associada ao uso de Metisoprinol</b> .....	26
<b>iii - Radioterapia, Quimioterapia e Crioterapia</b> .....	27
<b>iv - Retinóides</b> .....	27
<b>v - Laser</b> .....	30
<b>vi - Terapia Fotodinâmica</b> .....	31
<b>8. Prognóstico</b> .....	34
<b>9. Aplicação dos critérios de diagnóstico mencionados com os dados clínicos e histopatológicos</b> .....	35

<b>10. Protocolo de Estudo .....</b>	<b>36</b>
<b>III. CONCLUSÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>39</b>

## Índice de Figuras

Figura 1: Estádios de evolução das lesões de LPV (Hansen et al., 1985).....	16
Figura 2: Melhoria após tratamento com retinoides: a- antes do tratamento; b- depois do tratamento .....	29
Figura 3: Sem alterações após tratamento com retinoides: a- antes do tratamento; b- depois do tratamento.....	29
Figura 4: Agravamento com o tratamento com retinoides: a- antes do tratamento; b- depois do tratamento.....	30
Figura 5: Aspeto duma lesão antes da aplicação da TFD com 5-ALA.....	32
Figura 6: Irradiação com 635nm de laser .....	32

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1: Distribuição da incidência de acordo com género e idade dos pacientes ..... 9

Tabela 2: Alterações histológicas da LPV; Adaptação de Ghazali et al. (2003, p.384)..... 18

## Índice de Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
CEC	Carcinoma de células escamosas
CM	Critérios maiores
cm	Critérios menores
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
CV	Carcinoma verrucoso
EBV	Vírus Epstein-Barr
HPV	Vírus papiloma humano
LO	Leucoplasia oral
LPV	Leucoplasia proliferativa verrucosa
LPVG	Leucoplasia proliferativa verrucosa gengival
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Polymerase chain reaction
TFD	Terapia fotodinâmica
5-ALA	5-aminolevulínico
5-FU	5-fluorouracil

## I. INTRODUÇÃO

O cancro oral é a sexta neoplasia mais comum em todo o mundo, tendo 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)

Neste tipo de cancro incluem-se ainda o da laringe e da faringe (Globocan OMS, 2002). No entanto, no que concerne apenas ao cancro da cavidade oral, mais de 90% corresponde a carcinomas espinocelulares. Em Portugal, o cancro oral é responsável por 4% das mortes nos homens, sendo a quinta causa de morte por doença (Pinheiro et al., 2002).

Há vários factores etiológicos intrínsecos e extrínsecos que desencadeiam o cancro oral. Os factores extrínsecos incluem o uso do tabaco, o consumo excessivo de álcool e também a exposição à luz solar, no que concerne ao cancro do lábio. Outros factores de risco designados como factores intrínsecos são a desnutrição- o baixo consumo de frutas e vegetais (Pavia M et al, 2006; Freedman ND et al, 2008). A candidíase oral e estados imunossupressores, tais como a infeção pelo HIV e vírus oncogénicos como o HPV também estão associados a estes factores. O HPV é o mais associado aos cancros da base da língua, orofaringe e amígdalas (Heck JE et al, 2010).

O cancro oral apresenta uma das maiores taxas de mortalidade, sendo uma doença mais frequente em doentes mais idosos. No mundo há perto de três quartos de um milhão de pessoas que já tiveram cancro oral tendo sobrevivido em 5 anos após o diagnóstico, apresentando uma taxa de sobrevivência de 60% (Silverman S et al, 2010). Porém, esta taxa varia conforme a localização da doença, sendo em doentes com doença localizada 81%, 42% em doentes com doença regional e 17% em doentes com metástases à distância da data do diagnóstico (Gloeckler Ries LA, 1997). Atualmente, quando se procede ao diagnóstico do cancro oral, aproximadamente 70% das lesões já se encontram num estadio avançado (T3 e T4), apresentando taxas de sobrevivência que variam entre os 20 e 50% consoante a localização primária do tumor (Kujan O et al, 2005).

Os carcinomas espinocelulares da mucosa oral podem ser precedidos de uma lesão potencialmente maligna nomeadamente leucoplasia ou eritroplasia (Loeb I et al., 2008; Grajewski S et al., 2009).

Atribui-se assim ao médico dentista um papel de extrema importância na detecção precoce de lesões malignas e potencialmente malignas e assim possibilitar a instituição de tratamentos adequados em estágios iniciais da doença, a fim de evitar a sua evolução e o desenvolvimento de carcinomas (Huber MA et al., 2004; Ram S and Siar CH, 2005).

Existem na literatura estudos sobre possíveis critérios de diagnóstico da LPV, não obstante, alguns apresentaram-se incompatíveis e confusos quanto ao reconhecimento precoce dos pacientes de alto risco, quer seja do ponto de vista clínico ou histológico (Klanrit et al., 2007).

Esta monografia tem como principais objetivos conhecer os mecanismos da leucoplasia proliferativa verrucosa e posteriormente conhecer os principais meios de diagnóstico e tratamento existentes de forma que as taxas de recorrência deixem de ser tão elevadas.

## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. Material e Métodos**

No âmbito desta monografia, foi realizada uma pesquisa sistemática recorrendo à base de dados PubmedMedline. Nesta pesquisa não foram impostos limites temporais, nem outro qualquer limite, nem mesmo relativamente à língua usada sobre o tema da leucoplasia proliferativa verrucosa. Foram utilizados os seguintes motores de pesquisa: PubmedMedline Scielo.

Os termos usados foram “Oral cancer”, “Leukoplakia”, “Oral Leukoplakia”, “Proliferative Verrucous Leukoplakia”, “Malignant transformation”, “Proliferative verrucous leukoplakia treatment”, “Proliferative verrucous leukoplakia diagnostic”.

Foi ainda explorada a base de dados “Scielo”, recorrendo aos mesmos termos e limites anteriormente mencionados. Em adição, foram ainda referenciados alguns autores de livros de patologia e medicina oral.

No decorrer desta pesquisa, obtiveram-se 84 artigos, entre os quais foram utilizados 54.

## 2. Leucoplasia oral

A definição de “leucoplasia” foi realizada pela primeira vez conforme Grinspan para caracterizar lesões brancas idiopáticas mais frequentes da cavidade oral, podendo desenvolver-se em qualquer região e podendo ser definidas como lesões potencialmente malignas. (Neville et al., 1995).

É atualmente definida com base num conceito essencialmente clínico, sendo a lesão mais frequente na mucosa oral. É dada preferência ao uso do adjetivo “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) esta apresenta-se como uma mancha ou placa branca localizada nas mucosas como uma, não removível à raspagem e que não pode ser definida como qualquer outro tipo de doença. A sua etiologia é desconhecida, com exceção das leucoplasias associadas a hábitos tabágicos, sendo seis vezes mais comum entre fumadores do que em não-fumadores e é mais frequente em homens acima dos 40 anos, sendo que a prevalência aumenta rapidamente com a idade (Neville et al, 1995).

Para além deste fator, vários autores têm identificado outros associados à desordem, como possíveis agentes etiológicos, como é o álcool e *C. albicans*.

A mucosa jugal e as comissuras labiais são as áreas mais afetadas, precedendo a mucosa alveolar, língua, lábio, palato duro, palato mole e gengiva. (Gabriel JG et al., 2004; Neville, 2004).

Clinicamente, as leucoplasias são divididas em dois tipos: homogénea e não-homogénea (Neville B e Day T, 2002; Waal, 2009).

A leucoplasia homogénea apresenta-se como uma lesão predominantemente branca, de superfície lisa e fina, que pode ser exibir fendas superficiais com aspeto liso, enrugado,

ou corrugado e textura consistente. Por sua vez, a leucoplasia não-homogénea representa uma lesão essencialmente branca ou branco-avermelhada, que pode ter superfície irregular, nodular, ou exofítica (Neville et al., 1995; Waal, 2009).

Clinicamente as leucoplasias podem ser: delgadas, espessas ou homogéneas, nodulares ou granulares, verrucosas proliferativas e, na medida em que vão progredindo, podem tornar-se em carcinomas verrucosos e, posteriormente, carcinoma epidermóide. Histologicamente podem ser observados diferentes aspetos na leucoplasia como hiperqueratose (camada de queratina mais espessa), acantose, atrofia do epitélio, diferentes graus de displasia e infiltrado inflamatório crónico no tecido conjuntivo subjacente. (Rodrigues TLC et al., 2000)

Os estágios mais comuns das lesões epiteliais precursoras são divididos em: hiperplasia escamosa, displasia leve, displasia moderada, displasia severa e carcinoma *in situ* (Neville et al, 1995; Wall, 2009; Barnes L et al, 2005).

A ocorrência da displasia epitelial merece especial relevância na medida em que é um dado importante na avaliação do prognóstico da leucoplasia, apresentando diferentes comportamentos biológicos entre a hiperqueratose e a displasia epitelial. (Rodrigues TLC et al., 2000)

Um diagnóstico microscópico de displasia epitelial ainda é um dos poucos indicadores de aumento no risco de desenvolvimento de cancro oral, dado que o comportamento desta enfermidade é bastante variado, podendo permanecer estático, aumentar de tamanho ou severidade, regredir espontaneamente ou sofrer transformação maligna, ao invés da hiperqueratose, em que apenas é observado um carácter benigno.

O diagnóstico clínico das leucoplasias pode ser complexo visto que o seu aspeto clínico pode ser semelhante a outras lesões com aspeto de placas brancas tais como o líquen plano, queratose friccional, queratose da bolsa de tabaco, estomatite nicotínica, leucoedema e nevo branco esponjoso (Greenspan D, Jordan RCK, 2004).

O diagnóstico definitivo é obtido através da biópsia e respetivo exame anatomopatológico, possuindo esta um valor muito significativo já que o padrão histológico determinará, em parte, o prognóstico da lesão (Neville, 2004).

### **a. Transformação maligna**

A leucoplasia oral é a desordem potencialmente maligna mais comum na mucosa oral. (Liu et al., 2010).

Existem fatores de risco relatados que supostamente antecipam a futura transformação maligna da leucoplasia oral. Os fatores de risco incluem o género feminino, a longa duração da leucoplasia, a leucoplasia idiopática, a localização na língua, o tipo não-homogéneo, a presença de *C.albicans* e a presença de displasia epitelial.(Wall, 2009)

O uso da coloração azul de toluidina pode ajudar na identificação de leucoplasias de alto risco. Outros fatores contêm 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 fatores profetizados acima suportam alguma subjetividade. Por exemplo, pode ser difícil definir sucintamente a leucoplasia homogénea. (WAAL, 2014) No passado, foi mencionado por alguns autores que o uso da coloração azul de toluidina como um parâmetro, eventualmente poderia ajudar a identificar leucoplasias de alto risco. Atualmente é tido como um parâmetro que apresenta maus resultados para esse fim. (WALL, 2014)

Alguns estudos revelaram que a taxa de malignização anual foi variou entre 0,6 e 20%.

Todavia, na maioria dos estudos pesquisados defendem que os seguintes parâmetros podem prever a 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.

O tratamento da leucoplasia justifica-se com o intuito de prevenir a transformação maligna. O consenso generalizado é o de extirpar com laser qualquer leucoplasia oral, se possível, independentemente da presença ou ausência de displasia. Contudo, na verdade, é desconhecido se tal remoção realmente impede o possível desenvolvimento de um carcinoma espinocelular. (Waal, 2009)

Ainda não há consenso quanto ao tratamento mais apropriado para a leucoplasia oral.

Existem muitas opções terapêuticas disponíveis porém, eliminar os fatores 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 auxiliar na resolução da displasia, mas há ainda há pouca evidência que suporte tal facto, dada a falta de estudos de longo prazo. (Martorell-Calatayud et al., 2009)

Quanto às modalidades terapêuticas invasivas há procedimentos de ablação, que incluem a criocirurgia, a aplicação de dióxido de carbono de luz laser, e ressecção cirúrgica, são as únicas opções mais aceites para o controle local a curto prazo de leucoplasia, dado que a longo prazo há uma alta taxa de fracasso terapêutico. (Martorell-Calatayud et al., 2009)

### **III- Leucoplasia proliferativa verrucosa**

A leucoplasia proliferativa verrucosa (LPV) foi primeiramente descrita em 1985 e foi classificada como uma variante da leucoplasia oral. (Hansen LS, 1985)

Em 2005 a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu-a como uma forma rara, distinta com tendência para a transformação de lesões potencialmente malignas, não apresentando uma única característica patognomónica definida e cujo diagnóstico seria o resultado da combinação de um conjunto de características histológicas, clínicas e de comportamento. Estas lesões são de crescimento lento, persistentes, irreversíveis e frequentemente desenvolvem componentes eritematosos e verrucosos. (Hansen LS, 1985)

A lesão inicial de LPV começa como uma simples leucoplasia homogénea em que o exame microscópico revela apenas uma hiperqueratose simples. No entanto, ao fim de um longo período de tempo torna-se verrucosa e exofítica, com grande potencial para a transformação maligna. Nesta altura, a lesão pode ter áreas eritematosas e chegar a comprometer diversas partes da cavidade oral, como o palato duro e mole, mucosa alveolar e gengiva, sendo estas áreas menos comuns para o desenvolvimento de leucoplasia oral e considerados locais com baixo risco para o caso de lesões malignas. (Cabay et al., 2007; Cerero-Lapiedra et al., 2011)

Acredita-se que o termo “proliferativa” tenha sido empregue devido ao seu padrão multifocal ou ao envolvimento difuso da mucosa oral associado à tendência de recorrência após tratamento. (Wall, 2008; Reichart, 2008)

Autores como Martorell-Calatayud et al., (2009) relataram que até hoje a LPV tem sido considerada como uma entidade independente dentre as leucoplasias orais.

## a. Epidemiologia

A grande maioria dos autores defende que a LPV afeta principalmente as mulheres, apresentando uma proporção de mulheres para homens de 4:1 (Ghazali et al., 2003). Neste tipo de leucoplasia a distribuição por sexo é muito diferente da da leucoplasia típica, em que as mulheres são mais do que duas vezes afetadas pelos homens. (Petti, 2003)

Relativamente à idade, Hansen determina uma média entre os seus pacientes de 49 anos para os homens e 70 anos para as mulheres, dando uma média total de 59,5 anos. Estes dados são semelhantes aos apresentados por outros autores, como Silverman (62 anos), Zakrzewska (63,5 anos), Fetting (65 anos), Gandolfo (65,9 anos) e Bagan (61,69 anos). Apenas dois estudos fazem referência à raça dos pacientes. No caso de Zakrzewska e colaboradores, incluem-se dois pacientes de origem asiática e oito de origem caucasiana, enquanto no estudo de Ghazali os grupos étnicos incluídos seriam índios (55,6%), chineses (33,3%) e malaios (11,1%). Porém, este último defende que em ambos os grupos a amostra é pequena e como tal não se podem estabelecer diferenças étnicas.

A tabela seguinte evidencia a distribuição dos pacientes de acordo com género e idade.

Autor	Nº	Feminino	Masculino	Idade média
Silverman e Gosrsky, 1997	54	80%	20%	62
Femiano et al., 2001	50	60%	40%	53
Bagan et al., 2003	30	80%	20%	70
Ghazali et al., 2003	9	78%	22%	62
Campisi et al., 2004	58	62%	38%	66
Bagan et al., 2007	13	100%	0%	73
Klanrit et al., 2007	6	83%	17%	66
Gandolfo et al., 2009	47	79%	21%	66
Poveda-Roda et al., 2010	17	59%	41%	61
Bagan et al., 2011	55	65%	35%	61

*Tabela 1: Distribuição da incidência de acordo com género e idade dos pacientes*

Fetting et al. (2000) reportaram valores inversos no seu estudo que compreendia pacientes diagnosticados com LPV exclusivamente em região de gengiva. Entre estes, 60% eram do gênero masculino e 40% do sexo feminino com idade média de 65 anos.

## **b. Etiologia**

A etiologia da LPV é desconhecida. Não se sabe ao certo qual é o fator que desencadeia o aparecimento das placas brancas, nem muito menos existe qualquer informação acerca da causa da alta taxa de transformação maligna. Apenas se crê que a LPV é uma doença de origem multifatorial. (Hansen LS, 1985)

Nos últimos anos têm-se vindo a estudar uma série de fatores que podem estar relacionados com esta etiologia embora ainda não se tenha conseguido alcançar resultados definitivos.

### **i - Tabaco**

Ao contrário do que acontece nas leucoplasias comuns, em que o papel etiológico do tabaco está totalmente associado, existe controvérsia entre os diferentes autores acerca da relação entre o consumo de tabaco e a LPV.

Em 1996, Zakrzewska e colaboradores apresentaram estudos que demonstravam que 70% dos pacientes afetados com LPV eram fumadores. Em contrapartida, tanto Campisi como Bagan, posteriormente mostraram que o uso de tabaco parece não exercer influência em pacientes diagnosticados com LPV, já que o número de pacientes fumadores apresentou-se reduzido em comparação com os não fumadores, variando entre 11 e 36%. Essas diferenças podem ser decorrentes de decisões para incluir só os fumadores ativos nos estudos ou adicionar ex-fumadores.

Portanto, não podemos considerar o tabaco como um fator de risco uma vez que nenhuma prova foi encontrada envolvida no aparecimento ou progressão de LPV.

## **ii - Vírus Papiloma Humano (HPV)**

Ainda existem poucos estudos no que concerne à relação entre o HPV com o desencadeamento de LPV, no entanto vários autores sugeriram a ideia que este poderia influenciar a transformação maligna das lesões e apresentaram resultados variados.

Em 1995 Palefsky e colaboradores realizaram um trabalho e mostraram a presença de 8 em 9 biópsias de LPV estudadas através de PCR e hibridação *in situ* de HPV. Em 7 das 8 biópsias positivas foi detetado o vírus, principalmente dos subtipos 16 e 18.

Não se sabe ao certo qual é o mecanismo a partir do qual o HPV contribui para o desenvolvimento do carcinoma de células escamosas (CEC) a partir da LPV, embora se especule a possibilidade de participar através de mutações cromossômicas (Eversole LR, 2000; Martorell-Calatayud, 2009). O vírus adere-se a um recetor específico na membrana queratinocítica para posteriormente se introduzir na célula, através do processo de endocitose. Uma vez lá dentro, o ADN viral utiliza o ADN da célula para se replicar, além de criar determinadas proteínas capazes de regular o ciclo celular e a capacidade mitótica da célula. As proteínas E6 e E7 são as mais importantes neste aspeto. A P53 e a proteína do retinoblastoma (Rb) unem-se e inativam os reguladores importantes do ciclo celular. A inativação da P53 poderia provocar uma instabilidade cromossômica. (Eversole LR, 2000)

Contudo, outros estudos não coincidem com os dados contribuídos por Palefsky e colaboradores. Em 2000 Fetting avançou com um estudo sobre LPV localizadas na gengiva. Depois de analisar a existência de HPV por PCR, revelou-se que apenas uma das dez amostras era positiva (10%), determinando-se ser do subtipo 11, de baixo risco.

Por sua vez, Gopalakrishnan encontrou 2 casos de HPV em portadores de LPV, concluindo que não há evidência da participação de HPV 16/18 na patogénese da LPV por inativação da p53. Ghazali e colaboradores encontraram percentagens semelhantes de incidência (22,2%) obtendo os resultados positivos por imunohistoquímica em duas das nove amostras.

Campisi e colaboradores analisaram a presença de HPV tanto em LPV como em leucoplasias orais normais e relacionaram-na com a aparência verrucóide das lesões, tanto clínica como histologicamente. Não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos. Foi encontrado ADN de HPV em 24,1% das LPV, enquanto nas leucoplasias convencionais esta percentagem foi de 25,5%. Relativamente

aos subtipos, o HPV-18 foi o mais prevalente, apresentando-se em 71,4% das LPV positivas para HPV, já quanto ao subtipo 16 encontrara-se os restantes 28,6%.

Por último, em 2007 Bagan et al. não puderam observar o HPV em nenhum fragmento de LPV das dez amostras, concluindo não haver relação com a sua etiologia.

### **iii - Oncogenes**

Num estudo realizado por Gopalakrishnan et al. em 1997, analisaram, através da imunohistoquímica e PCR, a expressão e mutação do gene p53 (supressor tumoral) tanto em casos de LPV como em casos de CEC. Os resultados revelaram alterações ao nível do gene p53 nas biópsias de carcinoma, porém, não se verificou que a mutação deste gene favorecia a progressão da leucoplasia proliferativa verrucosa.

### **iv - Vírus Epstein-Barr**

O vírus EBV foi identificado em 60% dos casos de LPV através do método *nested*-PCR, no entanto ainda se trata de um estudo introdutório. Há grande divergência de dados na literatura que possivelmente são explicados pelas técnicas de identificação viral para EBV e HPV (Bagan et al., 2007).

Ge et al., admitem que o défice de imunidade pode estar relacionado com a progressão da LPV. Alegam que mulheres em idade avançada, que constituem o grupo de maior prevalência das lesões, constituem condições de imunidade mais baixas comparando com indivíduos do género masculino, bem como pacientes infetados pelos vírus HPV, EBV ou vírus da imunodeficiência (HIV). Desta forma, não há evidências que o EBV influencia na etiologia da LPV de forma direta.

### **v - Candidíase**

Entre 7% e 50% das lesões leucoplásicas estão infetadas por *Candida*, especialmente *Candida albicans*. Se bem que na maioria dos casos se considera que se trata de sobreinfecções de leucoplasias pré-existentes. A invasão por *Candida* das camadas queratinizadas da superfície epitelial das leucoplasias, particularmente nas não homogéneas, associa-se a uma maior prevalência de displasia (Barret, 1998). O

potencial de malignização da leucoplasia infetada por candidíase pode ser explicado em parte pela capacidade que as espécies de *Candida* têm para catalisar a formação de nitrosamidas carcinogénicas (Krogh et al., 1987).

No estudo de Hansen, 12 em 19 pacientes examinados apresentaram infeção por *Candida* (63,1 %), enquanto no presente estudo de Silverman a percentagem decaiu para 50%.

Autores como McCullough e colegas relataram uma correlação significativa entre a presença de displasia epitelial e o grau de carga fúngica, encontrando maior percentagem de carga fúngica em pacientes com displasia epitelial e carcinoma de células escamosas. (McCullough M et al., 2002)

Para além disso, há estudos que têm demonstrado que a infeção por *Candida* pode induzir atipia epitelial (Dwivedi et al., 2009).

Porém, o papel exato de fungos na etiopatogenia e transformação maligna de leucoplasia ainda é objeto de controvérsia.

### **c. Manifestações clínicas**

As características clínicas da LPV podem variar conforme a sua localização na cavidade oral, a distribuição da lesão em um ou múltiplos sítios e também mediante o padrão clínico homogéneo ou não-homogéneo (Axell et al., 1996)

A LPV normalmente começa com uma placa branca hiperqueratótica isolada assintomática, com mucosa adjacente eritematosa em alguns casos. A lesão vai-se estendendo com o tempo e aparecem lesões semelhantes noutras zonas da mucosa, fazendo-se acompanhar, por vezes, de alterações eritematosas. (Hansen LS, 1985)

Ainda numa fase inicial, a LPV apresenta uma ou mais áreas de leucoplasia homogénea. Apresenta um padrão de crescimento lento, sendo o seu tempo médio de crescimento de evolução de seis anos (Cereo-Lapiedra et al., 2010). No entanto, com o passar deste, tende a tornar-se multifocal, desenvolvendo áreas exofíticas, verruciformes ou eritroplásicas que posteriormente se transformam em carcinomas (Bagan et al., 2010).

Hansen e colaboradores descreveram que as localizações mais frequentes eram as mucosas jugais, seguidas do palato duro e mole, rebordo alveolar, língua, soalho da boca, gengivas e lábios. Silverman e Gorsky (1997), posteriormente também foram ao encontro do que já havia sido relatado por Hansen e aludiram para uma maior incidência na mucosa jugal, no entanto, isto apenas se verificava no gênero feminino pois no masculino revelaram que era a língua o sítio mais envolvido.

Zakrzewska et al. (1996) encontraram nos seus estudos que as lesões afetavam predominantemente a mucosa do rebordo alveolar e a gengiva, seguido da mucosa jugal. Para além disso, constataram nos seus pacientes que as características clínicas iniciais da LPV incluíam desde a presença de pequenas placas esbranquiçadas e bem delimitadas até lesões leucoplásicas não homogêneas.

Por sua vez, no ano 2010, Fetting e os seus colaboradores apresentaram uma forma especial de LPV, a leucoplasia proliferativa verrucosa da gengiva. Este tipo de LPV tem em comum vários aspetos histológicos e clínicos da LPV convencional: as lesões aparecem igualmente em forma de lesões brancas isoladas, localizadas na gengiva aderida, com um crescimento lento e progressivo e igualmente resistente aos tratamentos. Os autores diferenciam-na da LPV tradicional crendo que a LPV da gengiva se inicia como uma lesão solitária e se desenvolve apenas em torno dela, sem afetar outras estruturas da mucosa oral. No entanto, o seu curso é imprevisível e também pode sofrer transformação em CEC ou CV.

Segundo Bagan et al. (2003) os locais mais acometidos são a gengiva, a mucosa jugal, palato duro, língua, lábios e palato mole. Todos os seus estudos mostraram a presença multifocal da leucoplasia, sendo que 83% das lesões apresentavam superfície exofítica e 63,3% dispunham aspeto eritroleucoplásico.

Para Ghazali et al. (2003), inicialmente a LPV apresenta-se como unifocal, homogênea, com crescimento lento e progressivo e sem a presença de displasia celular, sendo praticamente impossível de distinguir da LO. Ao fim de um longo período, passa a desenvolver superfície verrucosa, apresentando por vezes regiões eritematosas, tornando-se multifocal até sofrer transformação maligna. No entanto, os seus pacientes não apresentavam lesões leucoplásicas homogêneas na primeira consulta e os principais achados clínicos foram crescimentos verrucóides e com projeções, múltiplas placas e pápulas, sendo que alguns destes expressaram componente eritematoso juntamente com

as lesões de coloração branca. Assim sendo, não diagnosticaram os seus pacientes com LPV.

Aguirre-Urizar (2011) defende que se deve intervir de imediato mal haja suspeita de LPV visto que nestas fases podem ser descobertas alterações de carcinoma verrucoso e para além disso pode diferir o diagnóstico da LPV.

No estudo realizado por Gouvea et al. (2010) verificou-se que os locais mais afetados foram o rebordo alveolar, língua e mucosa jugal. Também Gandolfo et al. (2009) revelaram maior incidência no rebordo alveolar em 87,2% dos casos e mucosa jugal em 70%. As lesões de LPV podem começar em qualquer lugar da mucosa oral e podem ser descritas de variadas formas.

#### **d. Histopatologia**

A LO é um termo clínico e não pode ser considerada um diagnóstico histopatológico (Warnakulasuriya et al., 2007).

Reibel (2003) citou que os achados histopatológicos observados com maior frequência foram hiperqueratose e hiperplasia epitelial, com a ausência de displasia.

Martorell-Calatauyd et al. (2009) admitem que a presença de displasia epitelial, independente do seu grau, é considerada um fator importante na transformação maligna.

Tal como a LO, a LPV é um termo que deve ser usado exclusivamente como descrição clínica e não diagnóstico histopatológico (Batsakis et al., 1999).

A LPV começa como uma simples hiperqueratose com ou sem displasia, podendo evoluir a hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso ou mesmo carcinoma de células escamosas, *in situ* ou infiltrante. (Gandolfo S et al., 2009)

Hansen e colaboradores propuseram 10 estadios histológicos para a evolução das lesões de LPV.

O grau 0 representava a mucosa oral normal. Aos achados patológicos sem qualquer grau de malignidade foram considerados como grau 1. O grau 2 foi caracterizado por uma hiperqueratose sem displasia ou com displasia leve. Quando a leucoplasia expressa proliferação papilar exofítica de epitélio escamoso atribui-se o grau 4, embora, neste

caso, não haja nenhuma evidência de invasão e a displasia é leve ou inexistente. No grau 6 há uma invasão da lâmina própria e diferencia-se do grau 4 na medida em que existe uma invaginação do epitélio escamoso bem diferenciado. As áreas de LPV de grau 6 não podem ser diferenciadas de carcinomas histologicamente verrucosos. Relativamente ao grau 8 é caracterizado por um crescimento exofítico e invasivo de epitélio escamoso bem diferenciado, com formação de queratina e pouca displasia. Histologicamente assemelha-se a um carcinoma papilar de células escamosas. Por fim, quando há existência de células tumorais pouco diferenciadas e a displasia é moderada ou severa, temos a descrição do grau 10.

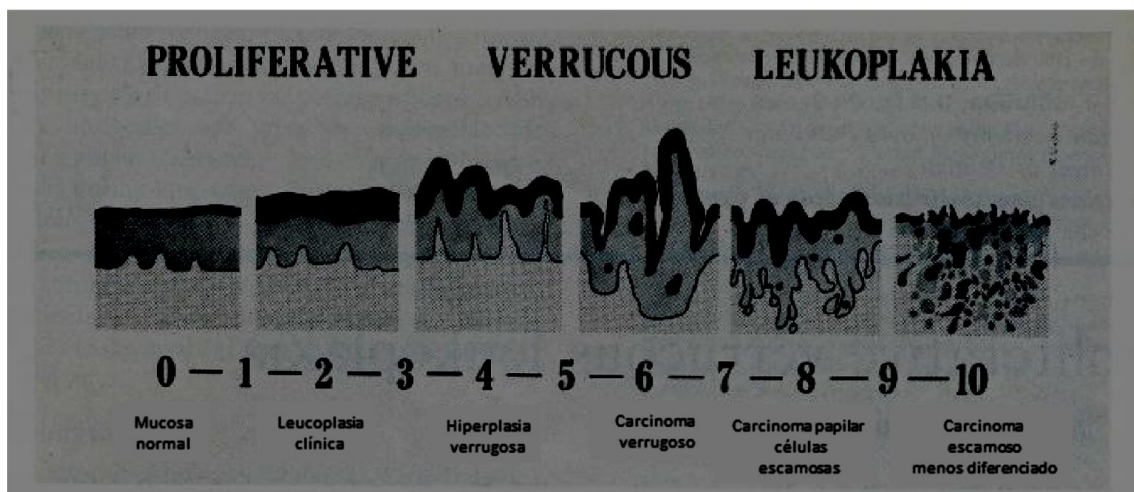


Figura 1:Estádios de evolução das lesões de LPV (Hansen et al., 1985)

Porém, em 1999 Batsakis e colaboradores propuseram uma atualização desta classificação e eliminaram o carcinoma papilar, visto que o consideravam uma entidade independente da LPV e de maior incidência na orofaringe. Desta forma, consideraram uma redução do número de estádios histológicos: leucoplasia homogênea sem displasia, leucoplasia não homogênea com displasia, hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso e carcinoma espinocelular.



Grau	Batsakis et al (1999)
0	
1	LEUCOPLASIA HOMOGÉNEA SEM DISPLASIA
2	LEUCOPLASIA NÃO HOMOGÉNEA COM DISPLASIA
3	HIPERPLASIA VERRUCOSA
4	CARCINOMA VERRUCOSO
5	CARCINOMA ESPINOCELULAR

*Tabela 2: Alterações histológicas da LPV; Adaptação de Ghazali et al. (2003, p.384)*

É necessário destacar que nos casos multifocais nem todas as lesões vão apresentar o mesmo estadio evolutivo no mesmo momento, uma vez que uma lesão pode ser uma simples hiperqueratose enquanto noutra localização já pode ser um carcinoma. (Cerero-Lapiedra R, 2010)

Nas fases iniciais da LPV ainda é impossível serem observadas alterações de displasia epitelial e, conseqüentemente, a maior parte dos casos deixa de ser considerada potencialmente maligna (Waal; Reichart, 2008). Segundo Zakrzewska et al. (1996), esta é uma característica adquirida em estadios posteriores da LPV.

Bishen e Sethi (2009) não estão de acordo com patologistas que empregam o termo LPV como diagnóstico histopatológico, dado que se trata de um termo clínico. Para estes autores as alterações microscópicas são fundamentais para descrever os pareceres, pois só assim é que se consegue obter um real conhecimento do estadio da lesão e não se subestima aquelas que têm potencial malignização.

#### **4. Diagnóstico**

Quando uma lesão é predominantemente branca e não pode ser classificada clinicamente como nenhuma outra doença ou desordem, procede-se ao diagnóstico da LO.

A biópsia é obrigatória e o diagnóstico definitivo quando todos os fatores etiológicos, exceto o tabaco, forem eliminados, e a histopatologia não evidenciar qualquer outra desordem específica. (Warnakulasuriya et al., 2007)

Normalmente, o diagnóstico da LPV realiza-se seguindo a definição da patologia apresentada por Hansen em 1985. Mediante os casos estudados, este autor refere uma maior incidência em mulheres, com uma idade média superior aos 60 anos, com uma lesão branca inicial em forma de placa isolada que vai progredindo à medida que o tempo passa e vai mudando o seu aspeto. Defende que a sua localização de eleição é a mucosa mastigatória e tem grande tendência a recidivar e à transformação maligna.

Uma vez que a LPV ainda não tem critérios de diagnóstico específicos, muitos pacientes são diagnosticados tardiamente, geralmente anos após a primeira ocorrência da lesão. Acontece, por vezes, ser realizado o diagnóstico quando as lesões se mostram refratárias ao tratamento, justificando, desta forma, o mau prognóstico dos pacientes. (Gopalakrishnan et al., 1997)

Numa fase inicial as características da LPV podem induzir o profissional em erro relativamente à severidade da lesão. Não obstante, ao fim de um longo período, as lesões podem difundir-se para outras áreas intra-orais, apresentando desenvolvimento de áreas eritoplásticas e progressão ao carcinoma. (Vigliante et al., 2003; Bagan et al., 2010).

Para Hansen et al. (1985) as lesões diagnosticadas como LPV deveriam apresentar um aspeto homogéneo inicial, em que não haveria presença de displasia, procedidas de aparecimento de áreas verrucosas na sua superfície e de múltiplas lesões discretas ou confluentes numa única ou múltiplas áreas intra-orais.

Há uma série de características que se repetem na maioria dos casos que são utilizadas em diferentes séries destes e que são consideradas após o diagnóstico da LPV. Foram poucos os autores tentaram aplicar alguns critérios de diagnóstico nos seus casos, embora fossem praticamente transcrições da definição dada por Hansen.

Ghazali et al. (2003) refere que há lesões brancas, multifocais, com superfície verrucosa ou que apresentam aumento de tamanho clínico, que nem sempre devem ser consideradas como LPV. Nos estudos realizados por este autor e os seus colaboradores, verificaram que em nenhum dos pacientes era evidente o aspeto homogéneo inicial e, como tal, não preenchiam exclusivamente os critérios de diagnóstico dados por Hansen et al. (1985). Assim sendo, não conseguiram comprovar se as lesões de superfície verrucosa contraíram esta característica a partir de uma lesão homogénea inicial ou se

simplesmente esse aspeto surgiu de novo. Eis que desta forma, Ghazali et al., (2003) estabeleceram os seguintes critérios:

a) A lesão começa como uma leucoplasia homogénea sem displasia no primeiro exame.

b) Ao longo do tempo, algumas áreas de leucoplasia tornam-se verrucosas.

c) A doença progride para o desenvolvimento de múltiplas lesões isoladas ou confluentes numa ou várias localizações.

d) Com o tempo, a doença vai progressivamente avançando através dos distintos estadios histopatológicos identificados por Hansen e colaboradores em 1985.

e) Aparecimento de novas lesões após o tratamento.

f) Tempo de seguimento não inferior a um ano.

Por sua vez, Gandolfo e colaboradores (2009) definiram como critérios:

Uma lesão inicial inócua, caracterizada por uma placa homogénea que progride com o tempo e se transformava numa lesão exofítica, difusa, geralmente multifocal, de crescimento epitelial verrucoso.

Histopatologicamente a LPV muda gradualmente a partir de uma simples placa hiperqueratótica, sem displasia tornando-se numa hiperplasia verrucosa, num carcinoma verrucoso ou num carcinoma de células escamosas

Cerero-Lapiedra et al. (2010) consideraram estes critérios de diagnóstico pré-existentes insuficientes e embora se tratassem de uma descrição precursora e vasta, não sofria alterações há duas décadas. Posto isto, propuseram a sua reformulação baseando-se, não

só em casos expostos por Hansen mas também em séries publicadas posteriormente. Estes critérios foram divididos em maiores e menores.

#### Critérios Maiores

A. Lesão de leucoplasia com mais de dois locais diferentes, predominantemente gengivas, processo alveolar e palato.

B. Existência de alguma zona verrucosa.

C. Lesões que se espalharam ou tenham aumentado durante a sua evolução.

D. Quando há recidiva numa área já tratada.

E. Histologicamente pode existir desde uma simples hiperqueratose do epitélio até zonas de hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso bem como carcinoma oral de células escamosas, in situ ou infiltrante.

#### Critérios Menores

a. Uma lesão de leucoplasia oral que ocupe no total menos de 3 centímetros no somatório de todas as áreas afetadas.

b. Que o paciente seja mulher.

c. Que seja um paciente sem hábitos tabágicos.

d. Tempo de evolução superior a 5 anos.

Para se poder estabelecer o diagnóstico de LPV devem cumprir-se:

- Três critérios Maiores (incluindo obrigatoriamente o E)
- Dois critérios Menores (incluindo obrigatoriamente o E) e dois critérios Menores (6)

Segundo Bagan e colaboradores estes critérios de diagnóstico são confusos para profissionais com pouca experiência embora sejam muito úteis para clínicos experientes em LPV.

Uma vez que as lesões de LPV numa fase inicial se assemelham às da LO, Ge et al. (2011) asseguraram que é necessário algum tempo para que as lesões adquiram as suas próprias características e como tal é preciso haver acompanhamento durante esse progresso para que seja possível estabelecer o diagnóstico de LPV.

A presença duma lesão inicialmente inócua, bem delimitada e de superfície lisa, que à medida que o tempo passa adquire aspeto difuso, exofítico, verrucoso e geralmente multifocal, foram os critérios estabelecidos para o diagnóstico de LPV por Ghazali et al. (2003), Campisi et al. (2004) e Gandolfo et al. (2009). Para além disso, consideraram que as alterações histológicas eram progressivas desde hiperqueratose sem displasia até hiperplasia verrucosa, CV e CEC.

Aguirre-Urizar (2011) sugeriu que o termo leucoplasia proliferativa verrucosa fosse alterado para leucoplasia proliferativa multifocal para simplificar o diagnóstico precoce. Para este autor não é imposto que haja a presença de lesões com áreas verrucosas para que se proceda ao diagnóstico pois estas já encarnam uma fase avançada da LPV.

Para Poveda-Roda et al. (2010) o diagnóstico de LPV era seguido da presença simultânea de diversas lesões leucoplásicas na cavidade oral, que se estendiam progressivamente em diferentes áreas num período de dois anos, revelando hiperqueratose associada ou não a diferentes graus de displasia ou confirmação de desenvolvimento de CEC nos casos com acompanhamento de menos tempo.

Autores como Bishen e Sethi (2009) preservam a ideia que só não existe tratamento precoce e eficaz para as lesões de LPV devido ao diagnóstico tardio.

Em 1996, Zakrzewska et al., referiram a presença de lesões verrucosas persistentes e recorrentes como critério para firmar o diagnóstico.

Há autores que têm feito pesquisas de forma a obter métodos de pesquisa mais específicos. Experimentaram a análise de citometria de fluxo (Kahn et al., 1994), ploidia do ácido desoxirribonucleico (DNA) (Klanrit et al., 2007) e mais recentemente a expressão de marcadores Mcm-2 e -5 em displasias leves e moderadas (Gouvea et al., 2010).

### **a. Transformação Maligna**

O percurso clínico da LPV é bastante demorado, podendo chegar a décadas até à ocorrência de malignização. No estudo realizado por Silverman e Gorsky (1997) foi possível detetar-se que 70% dos pacientes desenvolveram CEC no local das lesões numa média de 7,7 anos de seguimento, embora tenham sido sujeitos a tentativas de remoção cirúrgica ou a laser. Verificaram ainda que os locais mais acometidos foram a gengiva e a língua. Deste estudo concluíram que 32% dos casos apresentaram ocorrência de um segundo tumor primário.

Segundo Bishen e Sethi (2009), enquanto as lesões de LO sofreriam 5% de transformação maligna num período de cinco anos, as lesões de LPV seriam de 100% após um longo período de acompanhamento.

Bagan et al. (2003), após um acompanhamento em média de 4,7 anos, evidenciaram o desenvolvimento de CEC em cerca de 63% dos casos de LPV e de CV em 27%.

Posteriormente (2011), este autor voltou a realizar um estudo que revelou que 49% dos pacientes acusaram desenvolvimento de CEC pelo menos num sítio intra-oral. Verificou que o género feminino era o mais afetado (77,8%) e 77% dos acometidos não apresentavam hábitos tabágicos. A transformação maligna ocorreu em mais do que um local em cerca de 40% dos pacientes e os locais mais recorrentes foram a gengiva, a língua, mucosa jugal e palato. Divulgou ainda que tanto a língua como o pavimento bucal revelavam baixos índices de transformação maligna, sendo estes os locais mais propícios ao desenvolvimento de CEC não relacionados à LPV (Bagan et al., 2004).

Também Gandolfo et al. (2009) realizaram um estudo que mostrou que 40% dos indivíduos que desenvolveram transformação maligna em pelo menos um sítio, 74% eram mulheres. Nos dois em que houve acompanhamento, detetou-se que o local mais comumente evolvido foi o rebordo alveolar, já o palato revelou o maior número de CV.

Ao longo deste período de seguimento, 42% dos casos exibiram carcinomas em diferentes regiões intra-orais.

Nos casos estudados por Klanrit et al. (2007) verificou-se que 50% dos pacientes com LPV apresentavam inúmeros carcinomas primários, tanto verrucoso como espinocelular.

Poveda-Roda et al. (2010) relataram que 29% dos casos de LPV sofreram transformação maligna, sendo que entre estes, 60% mostravam uma única lesão, 20% retratavam duas e os restantes 20% desenvolveram cinco carcinomas em localizações diferentes.

Entre os pacientes estudados por Bagan et al. (2004) que sofreram transformação maligna, 52% desenvolveram novos tumores noutros sítios intra-orais durante um período de 68 meses de acompanhamento. Um dos casos chegou a exibir cinco carcinomas diferentes. Os locais mais abrangidos foram a gengiva e o palato. Entre o aparecimento do primeiro CEC e o segundo decorreram 19 meses, entre o segundo e o terceiro houve um intervalo de 17 meses, entre o terceiro e o quarto passaram-se 12 meses e por fim, entre o quarto e o quinto foi de 3 meses. Através destas observações tentaram implementar a possibilidade da ocorrência de cancerização de campo no desenvolvimento da lesão.

## **6. Tratamento e Recidiva**

O tratamento da leucoplasia oral tem como principal objetivo evitar a ocorrência da transformação maligna. Para além disso, autores como Lodi et al. (2002) defendem que ainda não se pode afirmar que a remoção de lesões orais potencialmente malignas previnem a ocorrência de carcinomas.

Atualmente ainda não existe nenhuma forma de tratamento imposta, embora a remoção cirúrgica recorrida ao uso de *laser* seja o método utilizado com mais frequência. (Marley et al., 1998; Lodi et al., 2002).

Para além deste método, foram divulgados outros não tão utilizados. Nestes encontram-se as prescrições de retinoides, vitamina A local ou sistémica, beta-caroteno sistémico, licopeno, catorolaco de trometamina (Ketorolac®), aplicação de bleomicina local,

misturas de chá usadas de forma tópica ou sistêmica e terapia fotodinâmica (Lodi et al., 2002).

No entanto, após uma revisão sistemática, Lodi et al. (2002) verificaram que nenhum destes métodos de tratamento apresentava eficácia na prevenção de transformação maligna da LO.

A LPV é uma entidade com uma tendência de malignização elevada, pelo que muitos autores recomendam a extirpação das lesões. Porém, antes de se pôr em prática tratamentos mais agressivos, será necessário levar a cabo outros procedimentos tais como a eliminação de fatores nocivos, como o álcool e o tabaco (Haya Fernández MC; Bagán Sebastian JV, 1998). Ainda não há tratamento que impeça a taxa de recorrência da LPV, esta mostra-se sempre resistente (Martorell-Calatayud et al., 2009)

O problema destas lesões é que são de grande tamanho, de forma que a sua remoção não é possível em todos os casos. Deve realizar-se sempre um estudo anatomopatológico para determinar a presença ou ausência de displasia, para posteriormente optar por um método de tratamento.

Métodos como o uso de laser CO<sub>2</sub>, cirurgia associada à radioterapia, crioterapia, vitaminas tópicas, bleomicina e terapia fotodinâmica associada ao ácido delta-aminolevulínico não apresentaram sucesso (Poveda-Roda et al., 2010). Apesar de ainda não existirem protocolos padronizados, os métodos mais empregues são a cirurgia convencional e o uso de *laser* (Schoelch et al., 1999). Segundo o estudo de Silverman e Gorsky (1997), o número de recorrências não reduziu embora haja alternativa terapêutica.

## **i - Cirurgia**

Existem vários métodos para a eliminação das lesões. Nas lesões de leucoplasia deve extinguir-se cirurgicamente a lesão para posteriormente ser analisada. Ainda que a taxa de recorrência seja elevada, as lesões devem eliminar-se tantas vezes quanto o necessário. (Silverman S Jr et al., 2000)

O estudo realizado por Zakrzewska e colaboradores revelou uma taxa de recorrência de 100% no local, em que os doentes haviam sido tratados previamente por excisão cirúrgica. Crê-se que esta elevada taxa de recorrência superior possa ser o resultado de

alterações moleculares subcelulares no epitélio oral que não podem ser detetadas clinicamente e histologicamente na lesão precoce de LPV, levando à margem cirúrgica insuficiente.

Silverman e Gorsky também elegeram a cirurgia convencional como método de tratamento da LPV embora, em alguns casos a tenham associado à radioterapia. Relataram a indiferença entre os resultados, sendo que ambos os grupos demonstraram recidivas das lesões e óbitos decorrentes do desenvolvimento de carcinomas. Estes autores defendem que as recorrências são originadas a partir de alterações moleculares que ocorrem nas fases iniciais de LPV e não são ponderadas clínica ou histopatologicamente, formando “margens inadequadas” durante a remoção da lesão.

Uma vez que as lesões de LPV são geralmente difundidas e presentes em várias áreas da cavidade oral, a excisão cirúrgica total de todas as lesões é improvável (Suarez P, Batsakis, 1998). Além disso, a idade avançada da maioria dos pacientes torna o controle de complicações ainda mais difícil.

Alguns autores, como Fetting, acreditam que o tratamento deste tipo de lesões deve ser agressivo, sugerindo até mesmo a ressecção em bloco.

## **ii - Cirurgia associada ao uso de Metisoprinol**

Femiano et al. (2001) relataram uma melhoria significativa nos resultados do tratamento da LPV usando um agente antiviral, chamado metisoprinol. Trata-se de uma droga sintética com propriedades imunomoduladoras que é capaz de inibir a replicação e crescimento viral através da supressão de síntese de DNA e também de promover respostas mediadas por células e que podem ter eficácia contra lesões relacionadas com HPV. Desta forma, foram selecionados 50 casos de LPV, em que todos eram positivos para o vírus HOV através de PCR e presença de coilocitose. Os pacientes foram divididos em dois grupos, no qual o Grupo A (n=25) apenas foi realizada cirurgia e no Grupo B (n=25) foi realizada cirurgia em associação pré e pós-operatória ao metisoprinol. Descobriram que houve recorrência em dezoito casos tratados apenas com cirurgia e em dois pacientes tratados com cirurgia e metisoprinol durante seis meses de acompanhamento. Ao fim de 18 meses, foram detetadas 18 recorrências no Grupo A e quatro no Grupo B. Entretanto, são necessários mais estudos caso-controle a longo

prazo de seguimento para apoiar a eficácia substancial dessa droga na melhoria dos resultados do tratamento de pacientes com HPV associada à LPV.

### **iii - Radioterapia, Quimioterapia e Crioterapia**

A radioterapia e quimioterapia não conseguiram remover permanentemente a LPV. Vários estudos relataram o sucesso limitado de ambas as modalidades de tratamento com recorrências e desenvolvimento de novas lesões frequentes. (Silverman S Jr et al, 1997; Zakrzewska JM et al, 1996)

Segundo Vigliante et al. (2003), a aplicação de 5-fluorouracil (5-FU) demonstra regressão das lesões de LPV embora a sua ação seja apenas temporária uma vez que os efeitos colaterais se demonstraram intoleráveis.

Silverman e os seus colaboradores trataram 11 pacientes com cirurgia combinada com radioterapia; destes, apenas um não sofreu recorrências, dois deles sim e os restantes oito faleceram devido a um carcinoma derivado da LPV. (Silverman S Jr, 1997)

Lemos Jr. (1999) sugeriu o método da crioterapia para o tratamento destas lesões porém, a hipótese de recidiva é alta e os resultados são imprevisíveis.

### **iv - Retinóides**

Os retinóides que possuem ação inibidora sobre a proliferação de tecido epitelial e queratinização foram utilizados na forma tópica ou sistémica para o tratamento das leucoplasias. (Orfanos CE, 1997)

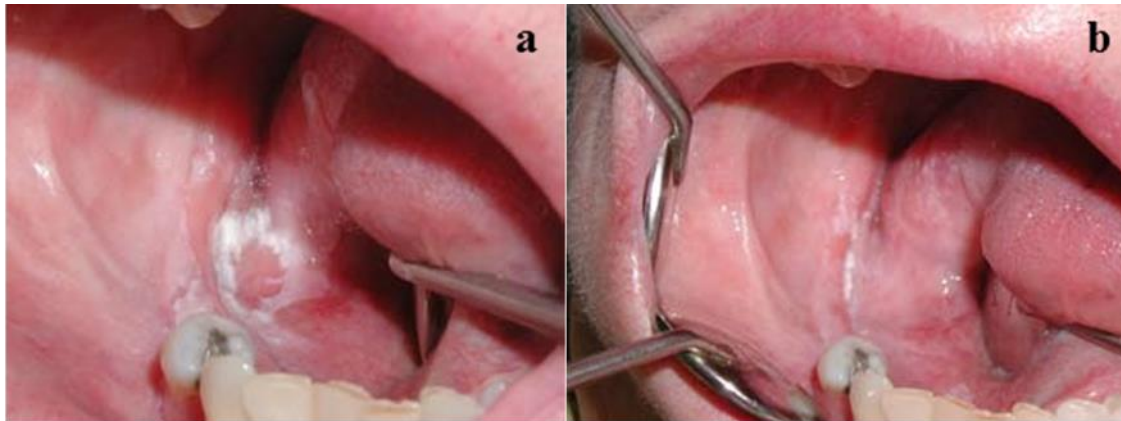
Poveda-Roda et al., utilizaram ácido 13-cis-retinóico para o tratamento tópico e acitretina para o tratamento sistémico. Hong et al. serviram-se do ácido 13-cis-retinóico em 24 pacientes com a leucoplasia numa dose de 1-2 mg / kg / dia durante três meses. Os autores registaram melhoria (redução do tamanho da lesão) em 16 pacientes (67%) embora houvesse recidiva 2-3 meses após o tratamento. No estudo de Poveda-Roda et al., 6 dos temas tratados melhoraram da doença, embora 5 tivessem piorado apesar do tratamento, provavelmente devido ao caráter progressivo da LPV. Silverman et al., conseguiram a resolução completa das lesões em 44% dos seus pacientes usando vitamina A como tratamento sistémico, enquanto Sankaranarayanan et al. relataram a regressão completa das lesões pré-cancerosas com vitamina A em 52% dos pacientes.

Embora as taxas de melhoria encontradas pelos diferentes autores sejam semelhantes às de Poveda-Roda et al. (na ordem de 50% entre os pacientes administrados com retinóides sistêmicos), nenhum dos estudos mencionados demonstraram piora das lesões, apesar de (ou por causa) do tratamento previsto.

Poveda-Roda et al., consideram a hipótese de que o agravamento reflete a progressão de LPV e não deterioração devido ao tratamento. Os resultados obtidos através do uso de retinóides tópicos para o tratamento das leucoplasias, envolvendo concentrações variáveis de tretinoína ou isotretinoína na forma de gel (0,05% a 0,1%), são normalmente semelhantes aos obtidos com retinóides sistêmicos. Boisnic et al., usando 0,1% de gel retinaldeído, puderam observar a resolução de 17% das suas leucoplasias e apresentando uma melhoria em 75%. A utilização de maiores concentrações de isotretinoína tópica induziu uma redução significativa das lesões de leucoplasia sem causar reações adversas locais ou sistêmicas. Apesar dos resultados positivos apresentados por estes autores, outros como Piattelli et al., obtiveram um grau de resposta favorável em 100% dos pacientes tratados com 0,1% de isotretinoína. Relativamente ao tratamento tópico, os resultados apresentados por Poveda-Roda diferem dos estudos relatados por outros autores, uma vez que este apenas verificou melhoria num só paciente e nenhuma alteração noutros três pacientes. Mais uma vez estas diferenças poderiam ser explicadas pelo padrão evolutivo das leucoplasias em comparação com LPV.

De uma forma geral, quando se considera o uso de retinóides para o tratamento de LPV, os resultados são controversos pois observa-se a ausência de resolução clínica das lesões brancas em alguns dos pacientes e o agravamento revelado em outros, apesar do tratamento previsto (Poveda-Roda et al., 2010). A toxicidade dum retinoide é um aspeto particularmente relevante no tratamento com retinóides, especialmente quando é administrado através da via sistémica. No estudo realizado por Poveda-Roda (2010) e colaboradores, todos os pacientes que receberam retinóides sistêmicos sofreram efeitos adversos associados ao tratamento, enquanto aqueles que foram sujeitos a tratamento tópico, apenas um no grupo apresentou problemas derivados sob a forma de comichão na cavidade oral. Os efeitos adversos mais frequentes são a queilite, descamação, prurido, alopecia e rinite. Desta forma, embora o ácido retinóico tópico ou sistémico ofereça algum grau de melhoria em um pouco mais de um terço de todos os pacientes

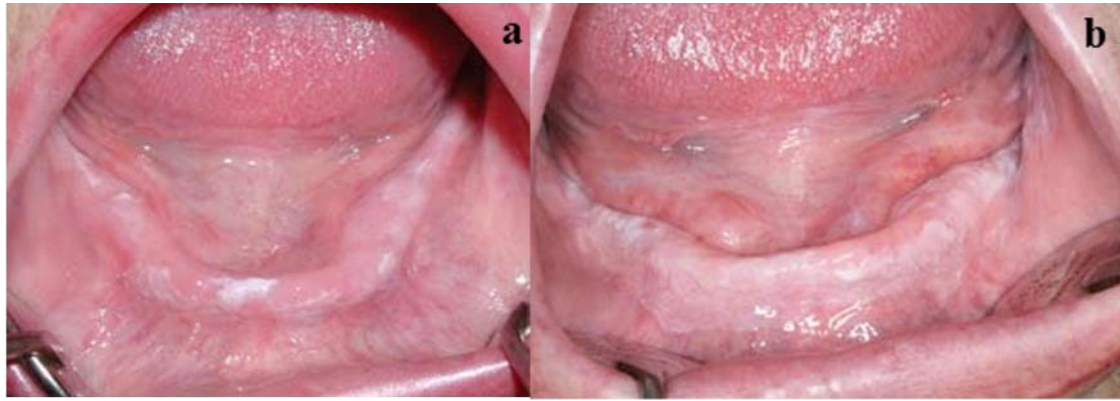
com LPV, a grande proporção de indivíduos que pioram apesar do tratamento e a elevada frequência de efeitos adversos, torna primordial a realização de estudos experimentais antes de indicar ou contra-indicar a utilização de retinóides para o tratamento da leucoplasia proliferativa verrucosa.



*Figura 2: Melhoria após tratamento com retinóides: a- antes do tratamento; b- depois do tratamento*



*Figura 3: Sem alterações após tratamento com retinóides: a- antes do tratamento; b- depois do tratamento*



*Figura 4: Agravamento com o tratamento com retinoides: a- antes do tratamento; b- depois do tratamento*

#### **v - Laser**

Recentemente, os avanços no conhecimento da LPV sugeriram a possibilidade de um tratamento não invasivo com o laser CO<sub>2</sub>. (Kübler A et al, 1998)

A cirurgia a laser mostrou várias vantagens em relação à abordagem cirúrgica convencional. Por exemplo, a remoção rápida e precisa do tecido lesionado, o fácil controle do sangramento, boa aceitação do paciente, complicações baixas e cura favorável, reduzido tempo operatório e pós-operatório geralmente menos irritante. O laser causa menos dor, mínimo edema pós-operatório, risco reduzido de infecções e menores taxas de recorrência quando comparado aos demais métodos de tratamento (Pinheiro, Frame, 1996)

Para além disso, permite a eliminação de uma única lesão em áreas de lesões extensas. Apesar de todos estes benefícios, em pacientes com LPV os resultados do tratamento ainda permanecem insatisfatórios. A lesão muitas vezes repete-se meses após o tratamento. (Batsakis JG et al, 1998; Bagan JV et al, 2003; Zakrzewska JM et al., 1996)

No estudo realizado por Bagan et al. (2003) foram observadas recidivas em 86,7% dos pacientes tratados cirurgicamente e com o uso de laser e houve recorrência de novas lesões em 83,3% dos indivíduos. Posteriormente, num outro estudo realizado pelos mesmos em 2011, constataram recorrência em 85% dos casos tratados com laser CO<sub>2</sub>.

## **vi - Terapia Fotodinâmica**

Geralmente, a interação do laser sobre a mucosa oral é baseado no efeito fototérmico, o que permite cortar o tecido. Outro efeito do laser sobre tecido mole é um efeito fotoquímico, designado terapia fotodinâmica, que é baseado numa reação de luz laser fotoquímica induzido, estritamente direcionado em células patológicas que uma remoção segura e completa da lesão, sem sacrifício de saudável tecido. Este efeito fotoquímico envolve três componentes entre as quais a luz, um fotossensibilizador e oxigénio.

Um fotossensibilizador, ou o seu precursor metabólico, é aplicado diretamente sobre a lesão. A ativação deste, com uma luz laser de baixo nível, possibilita a transição do agente a partir de um estado de baixa energia para um estado singlete. Este estado singlete pode reagir com o oxigénio endógeno para produzir oxigénio atómico e outras espécies ativas de oxigénio, provocando uma destruição rápida e seletiva dos tecidos alvo. Estas reações fotoquímicas induzidas funcionam de diversas formas para a destruição de tecidos neoplásicos. Inicialmente, as espécies reativas de oxigénio matam diretamente as células tumorais; noutras situações, a terapia fotodinâmica deteriora os tecidos vasculares associados a tumores, conduzindo à formação de trombos e posterior enfarte do tumor. Ainda além disto, a terapia fotodinâmica também pode provocar uma resposta imune contra as células tumorais. (Konopka K et al., 2007)

Há vários estudos relatados na literatura que comprovam as vantagens deste tipo de terapia no tratamento da leucoplasia oral. No entanto, há casos em que a terapia fotodinâmica requer várias sessões de irradiação para atingir a regressão completa da lesão e os custos do laser e dos fotossensibilizadores são elevados. (Romeo U. et al., 2014)

Existem vários agentes naturais e sintéticos com potencial fotossensibilizador porém, o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) é um dos mais importantes do fotossensibilizador na gestão de leucoplasia oral (Palaia G. et al., 2014). A terapia fotodinâmica foi utilizada para o tratamento de lesões pré-malignas na cavidade oral recorrendo à administração tópica de 5-ALA (Figura 5). Uma vez que a profundidade de administração tópica de 5-ALA é limitada e a penetração da luz laser de 635nm (Figura 6), apenas se pode usufruir do ácido 5-ALA em lesões superficiais tais como leucoplasia plana homogénea, eritroleucoplasia e leucoplasia verrucosa. Este ácido é rapidamente removido a partir do

tecido e do corpo dentro de 48 horas; a fotossensibilidade da pele dura menos de 24 horas. (Chen HM et al., 2005)

No estudo de Zakrzewska et al., houve cinco pacientes que foram submetidos à terapia fotodinâmica e observou-se a inexistência de recorrência no local de tratamento em três deles. Indicaram que a terapia fotodinâmica pode ser um método muito propício para pacientes com LPV visto que várias lesões podem ser tratadas simultaneamente com relativamente baixa morbidade e sem apresentar nenhuma cicatriz residual. No entanto, acredita-se que o julgamento deste tipo de tratamento ainda precisa de um estudo mais aprofundado.



*Figura 5: Aspeto duma lesão antes da aplicação da TFD com 5-ALA*



*Figura 6: Irradiação com 635nm de laser*



## 8. Prognóstico

Vários autores sugeriram um ataque agressivo de LPV tão cedo quanto o possível, com o objetivo de erradicar completamente tanto o tecido alterado afetado como aquele que não foi detetado (Hall JM et al., 1991). A partir do momento em que há o diagnóstico de LPV, normalmente são feitos os resultados do tratamento de forma retrospectiva, bem como os prognósticos. Estes prognósticos de pacientes ainda são pobres, especialmente quando referentes a uma fase final de LPV quando generalizada e também quando ocorrem múltiplas lesões (Hansen LS et al., 1985; Hall JM et al., 1991).

Fetting et al., afirmaram que, após várias recidivas por bisturi conservador ou excisão a laser, um tratamento bastante agressivo, como a ressecção em blocos locais aparentava ser o único procedimento curativo em pacientes com LPVG.

Ainda que a LPV tenha sido controlada em alguns pacientes, o prognóstico para este tipo de lesões é mau, dado que existe uma elevada taxa de recorrência. O prognóstico é particularmente complicado em lesões multifocais (Hansen LS et al., 1985), devido à impossibilidade de tratar todas as áreas afetadas. É também necessário estar ciente que para além da alta taxa de recorrência que a LPV apresenta, este tipo de lesão tem uma grande tendência em sofrer malignização (Silverman S Jr et al., 1997; Bagan JV et al., 2003).

Silverman descobriu que, durante sete anos, 70,3% dos pacientes tinham desenvolvido um carcinoma de células escamosas. Bagan revelou percentagens semelhantes, com 63,3% de carcinoma de células escamosas a evoluir e 26,7% para o carcinoma verrugoso após uma média de 4,7 anos de tratamento. Posteriormente, num outro estudo, os mesmos autores do estudo referido ostentaram uma alta proporção de campo de cancerização. Dos 19 pacientes que tinham desenvolvido um carcinoma, detetou-se que 10 deles acabou por desenvolver um outro, incluindo mesmo um paciente que veio a sofrer cinco tumores. Além do que, os carcinomas se situavam em diferentes locais do carcinoma oral convencional (não derivado da LPV), isto é, em zonas diferentes da boca e da língua, apesar da existência de lesões também nestas áreas.

Assim, é fundamental acompanhar os pacientes de perto, permitindo um estudo aprofundado das lesões. É necessário recorrer a análises anatomopatológicas

continuadas para se poder fazer uma abordagem a um tratamento precoce e para os possíveis sinais de desenvolvimento de novos e de transformação maligna.

## **9. Aplicação dos critérios de diagnóstico mencionados com os dados clínicos e histopatológicos**

É feita uma revisão dos critérios consoante a avaliação da informação clínica e/ou histopatológica obtida em três momentos diferentes: nas primeiras visitas dos pacientes (em que é realizado um diagnóstico), após um ano da realização do diagnóstico e cinco anos depois (Cerero-Lapiedra R et al., 2010).

Assim, é atribuída uma pontuação de (2) pontos aos Critérios Maiores (CM) e uma pontuação de (1) ponto aos Critérios menores (cm) (Cerero-Lapiedra R et al., 2010).

- Os pacientes que obtêm (6) pontos passam a pertencer ao Grupo 1 (Critérios iniciais +), nunca esquecendo que se deverá cumprir sempre o critério E (CM). Tornar-se-á a avaliar os dados obtidos um ano depois da realização do diagnóstico e cinco anos após o sucedido. Será avaliada a quantidade total dos pontos e o aumento ou diminuição dos mesmos.

- Os pacientes que não obtêm pelo menos (6) pontos no diagnóstico inicial, passam a pertencer ao Grupo 2 (Critérios iniciais -). Os dados de diagnóstico tornam a ser avaliados um anos depois e cinco anos depois. Se eventualmente alguma das seguintes análises atingir os (6) pontos, o passará a fazer parte do Grupo 2A (se reunido anualmente), ou 2B (ao fim dos cinco anos).

Deste modo, alcançaram-se três grupos distintos de estudo:

- Grupo 1: pacientes que cumprem os critérios no momento de diagnóstico da lesão.

- Grupo 2A: pacientes que cumprem os critérios ao fim de um ano do primeiro diagnóstico.

- Grupo 2B: pacientes que cumprem os critérios de diagnóstico após cinco anos do primeiro diagnóstico.

## 10. Protocolo de Estudo

### - História Clínica

- Nome:
- Data de nascimento:
- Sexo:      1. Homem                      2. Mulher
- Tabaco:    1. Sim                      2. Não                      3. Ex-fumador
- Quantidade de tabaco: 1. <10cg/dia      2. 10-20 cg/dia 3. >20cg/dia
- Tempo de seguimento:

### - Exploração

- Número de lesões:
- Localização:
  - Gengiva superior:      1. Sim              2. Não
  - Gengiva inferior:      1. Sim              2. Não
  - Palato duro:            1. Sim              2. Não
  - Palato mole:            1. Sim              2. Não
  - Mucosa jugal direita: 1. Sim              2. Não
  - Mucosa jugal esquerda: 1. Sim              2. Não
  - Dorso lingual:            1. Sim              2. Não
  - Parte ventral da língua: 1. Sim              2. Não
  - Assoalho da boca:                      1. Sim              2. Não



- Tipo de recidiva: 1. Leucoplasia 2. Carcinoma verrucoso  
3. CEC

### III. CONCLUSÃO

A associação da LPV ao cancro oral é feita devido ao elevado potencial de transformação maligna.

É uma lesão que afeta principalmente pacientes do género feminino, que não possuem hábitos tabágicos, com uma média superior a 60 anos. É de carácter multifocal, localizando-se preferencialmente na mucosa jugal e na gengiva.

Há alguns fatores que são apontados como etiológicos da LPV, no entanto, ainda são objetos de controvérsia, tornando necessário um estudo mais aprofundado e contínuo acerca desta patologia. Apesar de já terem sido criados métodos de diagnóstico para a LPV, estes exigem grande experiência do profissional e normalmente já só são colocados em prática após a primeira recorrência, ou seja, já se trata de um diagnóstico tardio. Assim, fica impossibilitado um tratamento precoce e eficaz para este tipo de lesões.

O diagnóstico de LPV pode ser realizado quando houver a presença de lesões brancas multifocais e proliferativas, recorrentes a qualquer tipo de tratamento, com alterações displásicas ou neoplásicas ao longo do seu desenvolvimento e tamanho.

Atualmente já se consideram alguns meios de tratamento para a LPV porém, continua a haver recorrência em grande parte dos pacientes, o que resulta num mau prognóstico. Para além da elevada taxa de recorrência, é de salientar que esta patologia apresenta uma grande tendência a sofrer transformação maligna.

Desta forma, cabe ao médico dentista o papel de prevenir comportamentos de risco associados à LPV, tal como diagnosticar e tratar. Só assim se poderá ter um controlo precoce e benéfico sobre esta patologia. Além disso, contribui para a redução das taxas de prevalência destas lesões orais.

## **BIBLIOGRAFIA**

Aguirre-Urizar JM. Proliferative Multifocal Leukoplakia better name than Proliferative Verrucous Leukoplakia. *World J Surg Oncol*. 2011; 10;9(1):122.

Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco- related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med*. 1996; 25 (2):49-54.

Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Poveda R, Milian MA, Murillo J, et al. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *Journal Oral Pathology Medical*. 2003; 32(7): 379-82.

Batsakis JG, Suarez P, el-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol*. 1999;35(4):354-9.

Bishen KA, Sethi A. Proliferative Verrucous Leukoplakia- diagnostic pitfalls and suggestions. *Medical Oral Pathology Oral Cir Bucal*. 2009; 14(6): E263-4.

Boisnic S, Licu D, Ben Slama L, Branchet-Gumila MC, Szpirglas H, Dupuy P. Topical retinaldehyde treatment in oral lichen planus and leukoplakia. *Int J Tissue React*. 2002;24:123-30.

Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Di Liberto C, et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol*. 2004; 40(8): 835-40.

Cerero-Lapiedra R, Balade-Martinez D, Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez G, Bagan JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2010; 15(6): e839-45.

Chen HM, Yu CH, Tu PC, Yeh CY, Tsai T, Chiang CP. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. *Lasers Surg Med*. 2005; 37: 114-22.

Dwivedi P, Dongari- Bagtzoglou A, Ioannidou E, et al. Oral Candida infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24; 249-54.

Femiano F, Gombos F, Scully C. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL): open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *Int J Maxillofac Surg* 2001; 30: 318-322.

Fetting A, Pogrel MA, Silverman S, Jr., Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 90(6): 723-30.

Freedman ND, Park Y, Subar F.A, Hollenbeck, AR, Michael F, Leitzmann, Schatzkin A., and Abnet CC. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int. J. Cancer* 2008, 122, 2330–2336.

Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol*. 2009; 80(2):274-81.

Ge L, Wu Y, Wu LY, Zhang L, Xie B, Zeng X, et al. Case report of rapidly progressive proliferative verrucous leukoplakia and a proposal for aetiology in mainland China. *World J Surg Oncol*. 2011; 9:26.

Ghazali N, Bakri MM, Zain RB. Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous or not? *J Oral Pathol Med*. 2003; 32(7): 383-92.

Gloeckler Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Harras A, Edwards BK, eds: SEER cancer statistics review, 1973–1994. NIH publication no.97-27891997 [[http://seer.cancer.gov/csr/b1973\\_1994/](http://seer.cancer.gov/csr/b1973_1994/)]. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, US

Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, Calvert RJ, Bijur G, Sabourin CL, et al. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997 Apr;83(4):471-7.

Gouvea AF, Vargas PA, Coletta RD, Jorge J, Lopes MA. Clinicopathological features and immunohistochemical expression of P53, Ki-67, c-myc and MCM-5 in proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med*. 2010; 39(6):447-52.

Grajewski S, Groneberg D. Leukoplakia and erythroplakia—two oral precursor lesions. *Laryngorhinootologie*. 2009;88:666-72.

Hall JM, Cohen MA, Moreland AA. Multiple and Confluent Lesions of Oral Leukoplakia: Proliferative Verrucous Leukoplakia. *Arch Dermatol*. 1991;127(6):887-888.

Hansen LS, Olson JA, Silverman S, Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. Long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60(3):285-98.

Haya Fernández MC, Bagan S JV, Lloria de Miguel E, Jiménez SY, Perez Vallés A. Leucoplasia verrucosa proliferativa. Presentación de siete casos clínicos. *Ver Eur Odon Estomatol* 1998; 10:363-370.

Heck JE e col Sexual behaviour and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE). *Int J Epidemiol* 2010; 39:166-181.

Huber MA, Bsoul SA, Terezhalmay GT. Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjuvant to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study. *Quintessence Int.* 2004; 35:378-84.

Klanrit P, Sperandio M, Brown AL, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Morgan PR, et al. DNA ploidy in proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Oncol.* 2007; 43(3): 310-6.

Krogh P et al. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987; 63:48.

Konopka K, Goslinki T. Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res.* 2007; 86:694-707.

Kübler A, Haase T, Rheinwald M, Barth T, Muhling J. Treatment of oral leukoplakia by topical application of 5-aminolevulinic acid. *J Int Oral Maxillofac Surg.* 1998; 27; 466-469.

Lemos-Júnior CA. Criocirurgia em lesões benignas da mucosa bucal: revisão da literatura e sua avaliação clínica em 37 casos [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 1999.

Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrasi A. Systematic review of randomized trials for the treatment of oral leukoplakia. *J Dent Educ.* 2002; 66(8): 896-902.

Loeb I, Evrard L. Precancerous and cancerous lesions of the oral cavity. *Rev Med Brux.* 2008;29: 267-272

Marley JJ, Linden GJ, Cowan CG, Lamey PJ, JOHnson NW, Warnakulasuriya KA, et al. A comparison of the management of potentially malignant oral mucosal lesions by oral medicine practitioners and oral & maxillofacial surgeons in the UK. *J Oral Pathol Med.* 1998; 27 (10): 489-95.

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

McCullough M, Jaber M, Barret AW et al. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.* 2002; 38(4);391:393.

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

Neville Be Day T. Oral cancer and pre cancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002, 52:195-215.

Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Mar;53(3):358-88.

Palefsky JM, Silverman S, Jr., Abdel-Salaam M, Daniels T E, Greenspan JS. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papiloma virus type 16. *J Oral Pathol Med* 1995 May; 24 (5):193-7.

Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2006 May; 83(5):1126-34.

Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. Bcl-2 expression and apoptotic bodies in 13-cis-retinoic acid (isotretinoin)-topically treated oral leukoplakia: a pilot study. *Oral Oncol*. 1999;35:314-20.

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

Pinheiro, ALB. Frame, J. W. *Laser em odontologia: seu uso atual e perspectivas futuras*. RGO, Porto Alegre, v.40, n.5, p.327-332, set./out. 1992.

Poveda-Roda R, Bagan JV, Jimenez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Gavalda-Esteve C. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2010;15 (1): 23-9.

Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer potentially malignant epithelial lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 34:521-7.

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

Reichard PA, Philipsen HP. Proliferative verrucous leukoplakia. Report of five cases. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2003; 7 (3): 164-70.

Romeo U, Palaia G, Del Vecchio A, Tenore G, Gambarini G, Gutknecht N, et al. Effects of KTP laser on oral soft tissues. Na in vitro study. *Lasers Med Sci* 2010; 25: 539-43.

Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, Sudhakaran PR, Menon V, Jayadeep A, et al. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncol*. 1997;33:231-6.

Schoelech ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S Jr. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope*. 1999; 109(6): 949-53.

Silverman S. e col. Oral and Pharyngeal cancer control and early detection. *J Canc Educ*. 2010,25:279-281.

Vigliante CE, Quinn PD, Alawi F. Proliferative verrucous leukoplakia: report a case with characteristic long-term progression. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61 (5): 626-31.

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.

Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996 Oct; 82(4):396-401.