

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **LEUCOPLASIA ORAL: UMA ANÁLISE RETROSPETIVA DE DEZ ANOS NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA**

Trabalho submetido por  
**Rita Folgado Pereira Dias Fernandes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Novembro de 2023**



# INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

### LEUCOPLASIA ORAL: UMA ANÁLISE RETROSPETIVA DE DEZ ANOS NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA

Trabalho submetido por  
**Rita Folgado Pereira Dias Fernandes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor António Mano Azul**

e coorientado por  
**Mestre Pedro Trancoso**

**Novembro de 2023**



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. António Mano Azul, quero agradecer pela disponibilidade, ajuda imensa, simpatia, motivação que me deu ao longo destes meses e conhecimento partilhado sem qualquer hesitação. Queria também agradecer ao meu coorientador, Dr. Pedro Trancoso pela disponibilidade e apoio.

Agradeço à Egas Moniz School of Health and Science, por ter sido a minha segunda casa nestes 5 anos, por ter tido acesso à melhor formação e conhecimento.

Agradeço à Clínica Integrada de Medicina Oral, pela disponibilidade e ajuda para poder concretizar este trabalho.

Aos meus pais, irmão e família, um obrigado nunca vai chegar pelo apoio incondicional, pelo orgulho demonstrado e por nunca duvidarem das minhas capacidades. Um especial agradecimento ao meu Pai, por ter sido a minha maior fonte de inspiração e motivação, só espero um dia ter a mesma resiliência, conhecimento e perseverança que tu.

Às Duras, pelos 5 e futuros longos anos de amizade. Um obrigada nunca vai chegar por terem entrado na minha vida. Pelas experiências, dramas, festas e choros que irão ficar para sempre na minha memória (e na desta faculdade).

Aos “OG’s” e restantes amigos, um grande obrigada por me terem apoiado e acompanhado nestes últimos 5 anos, onde só trago comigo as melhores vivências.

À minha dupla e parceira de box, Maria Inês. A minha gémea, psicóloga, companheira de festa, estudo, compras e, por vezes, segunda mãe, obrigada por me teres mostrado o que é a amizade e ser médica dentista. Sem ti, não tinha sido a mesma coisa.

À Praxe da Egas Moniz, às minhas manadas, agradeço pelos valores e ensinamentos transmitidos. Às minhas afilhadas, obrigada por acreditarem em mim.



## RESUMO

**Objetivos:** O objetivo principal deste estudo observacional descritivo foi o de avaliar a prevalência da leucoplasia oral, nos últimos dez anos, numa população portuguesa, relacionando com idade de diagnóstico e género. Foram também avaliadas a localização das lesões, características clínicas e resultado do exame histopatológico quando realizado.

**Materiais e métodos:** Foi feita uma análise descritiva das histórias clínicas dos pacientes diagnosticados com lesão das mucosas orais na consulta de medicina oral, da Clínica Integrada de Medicina Oral, na Rua da Beneficência 227, nos últimos dez anos. Analisou-se o género, idade, data de diagnóstico, diagnóstico clínico, se foi realizada biópsia e qual o resultado deste exame. Destes selecionou-se os 57 pacientes diagnosticados com leucoplasia oral e realizou-se análise mais detalhada das suas características clínicas e localização. A definição utilizada para o diagnóstico de Leucoplasia Oral corresponde à definição recomendada pela OMS na altura do diagnóstico.

**Resultados:** A prevalência de leucoplasia oral foi de 2%. A idade do diagnóstico da lesão variou entre os 35 e os 84 anos, verificando-se uma média de idade de 63 anos. 54% da amostra é do género feminino e 46% do género masculino. Foram feitas biópsias em 84% dos casos. A localização da lesão foi descrita 49% língua, 25% no palato, 19% no rebordo alveolar e 7% na mucosa jugal. 48% das lesões apresentaram displasia (ligeira, moderada ou grave). 18% dos pacientes possuem hábitos tabágicos. Em 92% dos casos de leucoplasia foi feita exérese total da lesão.

**Conclusão:** Este estudo de base clínica revelou uma prevalência de casos de leucoplasia de 2% na amostra estudada, enquadrando-se com o índice de prevalência global referido na literatura. Neste estudo a situação foi mais prevalente no género masculino (2,91%), mais frequentemente diagnosticada na faixa etária dos 65 aos 84 (46%), localizada sobretudo na língua (49%), tendo sido realizada biópsia em 84% dos casos com o diagnóstico clínico de LO e foi realizada a exérese total da lesão em 44 casos confirmados histologicamente (92%). Valores em linha com o referido nos diversos estudos internacionais avaliados.

**Palavras-Chave:** Leucoplasia Oral, Prevalência, Lesão Pré-maligna, Displasia



## ABSTRACT

**Aim:** The main objective of this descriptive observational study was to evaluate the prevalence of oral leukoplakia, in the last ten years, in a Portuguese population, relating it to age at diagnosis and gender. The location of the lesions, kinetic characteristics and results of the histopathological examination when performed were also evaluated.

**Materials and methods:** A descriptive analysis was made of the clinical histories of patients diagnosed with lesions of the oral mucosa in the oral medicine consultation, at the Clínica Integrada de Medicina Oral, at Rua da Benciência 227, in the last ten years. The gender, age, date of diagnosis, clinical diagnosis, whether a biopsy was performed and the results of this examination were analyzed. From these, the 57 patients diagnosed with oral leukoplakia were selected and a more detailed analysis of their clinical characteristics and location was carried out. The definition used for the diagnosis of Oral Leukoplakia corresponds to the definition recommended by the WHO at the time of diagnosis.

**Results:** The prevalence of oral leukoplakia was 2%. The age at diagnosis of the injury varied between 35 and 84 years old, with an average age of 63 years old. 54% of the sample is female and 46% is male. Biopsies were performed in 84% of cases. The location of the lesion was described as 49% on the tongue, 25% on the palate, 19% on the alveolar ridge and 7% on the buccal mucosa. 48% of the lesions showed dysplasia (mild, moderate or severe). 18% of patients have smoking habits. In 92% of cases of leukoplakia, total excision of the lesion was performed.

**Conclusion:** This clinical-based study revealed a prevalence of leukoplakia cases of 2% in the studied sample, in line with the global prevalence rate reported in the literature. In this study, the situation was more prevalent in males (2.91%), more frequently diagnosed in the age group from 65 to 84 (46%), located mainly on the tongue (49%), and a biopsy was performed in 84% of the cases. cases with a clinical diagnosis of leukoplakia and total excision of the lesion was performed in 44 histologically confirmed cases (92%). Values in line with those reported in the various international studies evaluated.

**Keywords:** Oral leukoplakia, Prevalence, Premalignant lesion, Dysplasia



## ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO .....	15
1.1. RELEVÂNCIA CLÍNICA.....	17
1.2. PREVALÊNCIA CLÍNICA.....	19
1.3. ETIOLOGIA.....	21
1.4. DIAGNÓSTICO .....	22
1.4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	24
1.4.2. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO .....	26
1.4.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	27
1.5. TRATAMENTO .....	35
1.6. PROGRESSÃO E PROGNÓSTICO.....	36
1.6. PREVENÇÃO .....	38
III. MATERIAIS E MÉTODOS .....	39
3.1. POPULAÇÃO ESTUDADA.....	39
3.2. CRITÉRIOS.....	39
3.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:.....	39
3.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:.....	39
3.3. RECOLHA E TRATAMENTO DE DADOS .....	39
3.4. MÉTODO ESTATÍSTICO.....	40
IV. RESULTADOS .....	41
4.1. SELEÇÃO DE CASOS .....	41
4.2. POPULAÇÃO ESTUDADA.....	41
4.3. ESTUDO DO ESPAÇO.....	42
4.3.1. PREVALÊNCIA.....	42
4.3.2. IDADE DE DIAGNÓSTICO .....	43
4.3.3. GÊNERO E IDADE DE DIAGNÓSTICO .....	44

4.3.4. LOCALIZAÇÃO.....	44
V. DISCUSSÃO.....	47
VI. CONCLUSÃO.....	57
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Leucoplasia Oral (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul) .....	17
Figura 2 – Leucoplasia Oral (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul).....	19
Figura 3 - Leucoplasia Oral (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul) .....	25
Figura 4 - Remoção cirúrgica da lesão leucoplásica no bordo da língua (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul) .....	36
Figura 5- Após remoção cirúrgica da lesão leucoplásica no bordo da língua (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul).....	36
Figura 6 - Leucoplasia oral no bordo da língua (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul).....	52



## INDÍCE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição da amostra por género .....	41
Gráfico 2 - Distribuição da amostra por idade .....	42
Gráfico 3 - Prevalência de LO na amostra .....	42
Gráfico 4 - Prevalência de LO por género.....	43
Gráfico 5 - Distribuição por idade de diagnóstico da LO.....	43
Gráfico 6 - Distribuição por localização da LO .....	45
Gráfico 7 - Distribuição por realização de biópsia.....	45
Gráfico 8 - Distribuição das biópsias com displasia e sem displasia .....	46



## **INDÍCE DE TABELAS**

Tabela 1 - Relação entre género e idade de diagnóstico.....	44
---	----



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ADN - Ácido desoxiribonucleico

A1C - hemoglobina glicosilada ou HbA1c

CCE - Carcinoma de Células Escamosas

EBV – Vírus Epstein-Barr

GISAH – Global information system on alcohol and health

HPV - Vírus do papilloma humano

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

IC - Intervalo de confiança

LE - Lúpus eritematoso

LES - Lúpus eritematoso sistémico

LLO - Lesão liquenóide oral

LPM - Lesão pré-maligna

LO - Leucoplasia Oral

OMS - Organização Mundial de Saúde

QoL - Qualidade de vida

UV - Ultra-violeta



## I. INTRODUÇÃO

A Leucoplasia Oral (LO) apresenta características clínicas básicas que a definem como sendo uma placa branca aderente à mucosa que não pode ser removida por raspagem, que não pode estar associada a outra doença e que não pode ser diagnosticada histopatologicamente devido aos inúmeros aspetos que podem ser observados (Scully, 2011).

Atualmente a LO é definida como uma situação potencialmente maligna, sendo que é a mais comum das lesões com potencial de transformação maligna que podem ocorrer na cavidade oral. Portanto, apesar da LO não estar vinculada a um diagnóstico anatomopatológico específico, pois microscopicamente a LO pode ou não apresentar displasia epitelial, assim como pode ser, eventualmente, determinada a presença de um carcinoma in situ, é tipicamente considerada como uma lesão que pode vir a sofrer transformação maligna. (Parlatescu et al., 2014)

O termo leucoplasia tem origem do grego, da combinação de duas palavras: *λευχ* (*leuko* – branco) e *πλακος* (*plakos* – placa). Foi descrita pela primeira vez por Erno Schwimmer, em 1877, como uma lesão de coloração branca localizada na língua, que provavelmente estaria ligada à Sífilis (glossite sífilítica).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) props a primeira definição para a Leucoplasia Oral em 1978, onde é referido que as lesões precursoras de neoplasias da cavidade oral eram nomeadas como “lesões e condições pré-cancerosas”, sendo essas lesões subdivididas em “leucoplasia, eritroplasia e lesões palatinas”, enquanto as condições contemplavam a “fibrose submucosa oral, a queilite actínica, o líquen plano e o lúpus eritematoso discoide”, definindo a LO como uma mancha ou placa branca que não pode ser identificada clínica ou patologicamente como nenhuma outra lesão branca. Em 1984, durante a Primeira Conferência Internacional sobre Leucoplasia Oral, em Malmo, Suécia, foi proposto um complemento à definição de 1978, definindo a Leucoplasia Oral como “uma mancha ou placa branca que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como nenhuma outra doença e não pode ser associada com nenhum agente causador físico ou químico excetuando o tabaco” (ramer et al., 1978) .

Posteriormente em 1996, no Simpósio Internacional de Uppsala, Suécia, foi acrescentado que é “uma lesão predominantemente branca da mucosa oral que não pode ser caracterizada como nenhuma outra doença” e, em 1997, foi modificado o termo doença da definição anterior para lesão nesta nova definição. Em 2005, a OMS determinou uma nova classificação, na qual a nomenclatura foi alterada para “lesões com potencial de malignização” ou “lesões epiteliais precursoras”, sendo assim classificadas em: leucoplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa, eritroplasia, queilite actínica, fibrose submucosa oral, líquen plano e atrofia por deficiência de ferro (Barnes et al., 2005).

Mais recentemente, em 2007, foi proposta a definição de Leucoplasia Oral como “placas brancas com potencial risco de transformação maligna, após excluídas daquelas que não transportam tal risco”. Esta classificação é estritamente clínica e não implica uma alteração tecidual histopatológica específica, pelo que remete a um diagnóstico por exclusão de outras alterações que surgem como placas brancas orais (Neville et al., 2009, pp. 388–398, 410–423). Atualmente as declarações de consenso referem a Leucoplasia Oral (LO), conforme definida pelo Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020, como “Placas brancas de risco questionável, tendo excluído (outras) doenças conhecidas que não apresentam risco aumentado de cancro” (Warnakulasuriya et al., 2020).

Sendo recorrentemente referido o seu potencial risco de transformação maligna e que a frequência dessa transformação é muito superior do que o risco associado a uma mucosa normal, a Leucoplasia Oral deve ser considerada uma entidade clínica relevante.

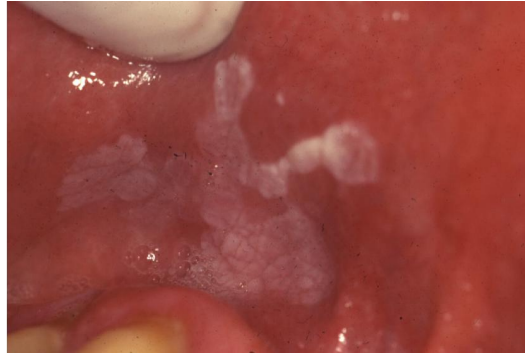


Figura 1 - Leucoplasia Oral (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

### 1.1. Relevância clínica

A definição de Leucoplasia Oral confirma a sua importante relação com o “risco relativo” de transformação maligna. Enquanto na estatística e na epidemiologia matemática o risco relativo é o risco de um evento dependente da exposição a um fator de risco, na medicina pode ser entendido que o termo risco relativo é uma medida epidemiológica específica da associação entre a exposição a um fator em particular e o risco de adquirir uma doença, expresso como uma taxa entre a incidência ou prevalência de uma doença entre aqueles indivíduos expostos e os não expostos ao fator.

Portanto na situação em estudo, a Leucoplasia Oral, deve ser tido em consideração o risco relativo na probabilidade do evento adverso (neoplasia da cavidade oral) ocorrer no grupo exposto (com LO) em comparação com o grupo de controle (sem LO) (S. Bhopal, 2016). Existem muitos fatores preditivos estatisticamente úteis de transformação maligna, como o tamanho da lesão, o subtipo clínico, o local da lesão e a presença ou ausência de displasia epitelial (avaliado pelo exame histopatológico). Todavia, estes indicadores reportam a dados obtidos da avaliação duma população (amostra) e não podem ser usados de forma fiável no paciente individual. Isto também se aplica a numerosos marcadores moleculares que foram relatados como marcadores preditivos de transformação maligna.

Importante também notar que os tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos não se mostraram eficazes na prevenção de uma possível transformação maligna futura, confirmando que deve ser detetada o mais precocemente possível e seguida de forma adequada, pois a taxa

de transformação maligna parece ser dependente de fatores demográficos e do tempo de seguimento (Carrard van der Waal, 2017 Lodi et al., 2006 van der Waal Axéll, 2002 Warnakulasuriya Ariyawardana, 2015) .

É referido que o risco de progressão para carcinoma oral aumenta de forma estatisticamente significativa com o grau de displasia. Num estudo recente são referidos os riscos ajustados ao risco de transformação maligna passado 5 anos, que foram na leucoplasia em geral de 3,3%, nos indivíduos sem displasia de 2,2%, com displasia leve de 11,9%, com displasia moderada de 8,7% e nos pacientes com displasia grave um risco de 32,2% (IC de 95%) (Chaturvedi et al., 2019). Assim sendo pode ser afirmado que risco anual de transformação maligna da leucoplasia, se não maligno já na primeira visita, é de aproximadamente 2%-3%.

Desta forma se passa a raciocinar que a leucoplasia é geralmente constituída por um tecido benigno que pode representar um risco maior do que o normal de transformação maligna. O potencial de transformação maligna, por sua vez, é quem vai definir o risco dum neoplasia surgir numa lesão ou condição pré-maligna, seja no momento do diagnóstico ou no futuro.

Existe forte evidência de que os fatores de risco para a Leucoplasia Oral são coincidentes com os fatores de risco para o Carcinoma de Células Escamosas (CCE), situação que representa mais de 90% das lesões malignas localizadas na cavidade oral. (Parlatescu et al., 2014 Scully, 2011)

Sendo que a etiologia do CCE é multifatorial, nenhum agente ou fator etiológico único tem sido definido como determinante absoluto, porém tanto fatores extrínsecos como intrínsecos podem ser responsáveis. São referidos como fatores extrínsecos o tabaco, o álcool e, apenas para a neoplasia do lábio, a luz solar. Como fatores intrínsecos diversos estados sistêmicos ou generalizados, tais como desnutrição geral ou anemia por deficiência de ferro. A hereditariedade parece não desempenhar um papel principal na causalidade do carcinoma. Os CCE orais têm sido frequentemente documentados em associação ou precedidos por uma lesão pré-cancerosa, especialmente a leucoplasia (Patrício, 2011 Wang et al., 2014).

Assim sendo a relevância clínica da leucoplasia consiste na sua alta propensão à transformação maligna quando comparada com outras lesões orais. A sua natureza pré-cancerosa tem sido estabelecida, não somente pela associação com a displasia ou pela íntima proximidade entre carcinomas orais e leucoplasia, mas, principalmente, devido aos resultados de investigações clínicas que monitorizaram as lesões leucoplásicas por períodos de tempo (Brouns et al., 2013).

Outro aspeto a considerar são as percepções dos pacientes sobre suas condições orais, que raramente são avaliadas em estudos sobre LO, pelo que estudos de impacto na qualidade de vida (QoL) permitiriam a orientar sobre medidas na prática clínica da medicina oral (Riordain et al., 2010). É referido que as dúvidas (ou preocupações) dos pacientes podem ser divididas nos seguintes temas - questões bio-psicossociais, limitações do tratamento e seus eventuais efeitos colaterais e o potencial de transformação maligna da situação, demonstrando que os pacientes são afetados física, social e psicologicamente, e esses efeitos tendem a ser subestimados pelos profissionais de saúde. Portanto, é importante entender até que ponto as pessoas sofrem com sintomas e desconforto na cavidade oral. (Riordain et al., 2010 Robledo-Sierra et al., 2013)



Figura 2 – Leucoplasia Oral (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

## 1.2. Prevalência Clínica

A revisão sistemática e meta-análise de prevalência e incidência é uma metodologia emergente no campo da síntese de evidências. Estas revisões podem fornecer informações úteis aos profissionais de saúde e aos decisores políticos, mostrar mudanças e tendências ao longo do tempo e informar as distribuições geográficas das doenças e condições. (Munn et al., 2015)

Porventura, a avaliação mais completa sobre a prevalência global da leucoplasia oral é o trabalho de Zhang et al em 2023, em que foram avaliados 69 estudos, publicados desde 1996 a 2022, incluindo 1.263.028 participantes, de 28 países e 6 continentes (Zhang et al., 2023). A prevalência foi de 1,39%, variando de 0,12 a 33,33%. A prevalência global estimada de LO foi de 3,41%, sendo distribuída da seguinte forma:

- 2,23% para estudos populacionais gerais
- 1,36% para estudos populacionais clínicos
- 9,10% para populações específicas

Uma maior prevalência estimada agrupada foi encontrada entre homens, pessoas com mais de 60 anos, fumadores e consumidores de álcool. Os resultados dos estudos incluídos nesta revisão sistemática revelaram que a prevalência foi relativamente consistente e estável, apesar de terem sido utilizadas várias definições da patologia e diferentes localizações geográficas.

Estes valores de prevalência são semelhantes aos anteriormente referidos por Petti em 2003, incluindo 23 estudos publicados entre 1986 e 2002, em que são referidos valores que variaram entre 0,50% e 26,92%. Porém, quando foram considerados estudos feitos em amostras maiores do que 1.000 indivíduos, a faixa de valores diminuiu para 0,50% e 3,46% (Petti, 2003).

Em Portugal estudo dos relatórios das biópsias feitas na Clínica Universitária da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, realizadas entre 1999 e 2019, com uma amostra de 1448 doentes, foi observado a LO como a LPM mais frequente (48,7%) (André, 2021).

Deve ser tido em consideração que uma revisão sistemática, destinada a avaliar a prevalência global agrupada duma patologia utilizando dados de muitos estudos com diferentes níveis de qualidade pode levar a uma estimativa tendenciosa devido à presença de valores de prevalência menos fiáveis que se podem confundir com dados mais fiáveis. Contudo,

se for avaliado um número menor de bons estudos, a estimativa conjunta da prevalência também seria tendenciosa, uma vez que a situação relatada em poucos estudos não é certamente representativa de todo o mundo.

### 1.3. Etiologia

A etiologia da Leucoplasia Oral é considerada multifatorial, mas o tabaco é considerado o fator mais relevante.

Está demonstrado que a LO é muito mais comum entre fumadores do que entre não fumadores, sendo a quantidade de lesões é diretamente proporcional a quantidade de consumo de tabaco, sendo referido a taxa de risco (*odd ratio*) é de 3,00 (0,77–11,8) para  $\leq 10$  cigarros/dia até 6,01 (2,4–15,0) para  $>20$  cigarros/dia (Dietrich et al., 2004). O fumar (incluindo dispositivos) pode produzir uma ampla gama de lesões da mucosa oral, incluindo leucoplasia. Essas leucoplasias têm um risco 19 vezes maior de transformação maligna em comparação quando o tabaco é usado de outras formas. Além disso, uma grande proporção de leucoplasias em pessoas que param de fumar desaparecem ou tornam-se menores dentro do primeiro ano após o hábito ter cessado (Bánóczy et al., 2001; Mohammed & Fairozekhan, 2019; Patel et al., 2020).

O álcool pode ser considerado como um fator de risco independente, estudos indicam que o álcool aumenta o risco de lesões orais pré-malignas entre fumadores, mas a associação independente entre álcool e LO carece de dados definitivos (Meisel et al., 2010). É seguro que existe um efeito sinérgico ao tabaco no desenvolvimento da leucoplasia e considerando que uma percentagem significativa da população adulta bebe álcool e que a prevalência do uso do tabaco está a diminuir, o papel independente do álcool torna-se cada vez mais importante para entender a sua relevância para o aparecimento da lesão, sendo que a evidência científica recente cada vez mais confirma esta relação (Zavras et al., 2001).

Fungos como a *Candida albicans* podem colonizar as camadas superficiais do epitélio da mucosa oral, produzindo uma placa espessa, granular, de coloração mista leucoeritoplásica (Mohammed & Fairozekhan, 2019). Pacientes que apresentam uma

combinação de fatores de risco como o tabagismo e consumo de álcool apresentaram uma associação significativa com a infeção por *Candida*, o que secundariamente promove a LO.

Também é referido que a transformação maligna das leucoplasias infectadas por *Candida* é alta, sugerindo que a associação com esse fungo pode ser um fator significativo também para a oncogénese (Farenzena et al., 2012).

O vírus do papiloma humano (HPV), em particular os subtipos 16 e 18, tem sido identificado em algumas leucoplasias orais. São os mesmos subtipos do HPV associados ao carcinoma de colo de útero e a um subgrupo do carcinoma de células escamosas oral, localizado na orofaringe, podendo ser importante o fato de ter sido demonstrado que o HPV-16 induz alterações semelhantes à displasia no epitélio escamoso, diferenciando-se normalmente em um ambiente in vitro estéril (Guimarães et al., 2020).

A diabetes está associado ao risco de leucoplasia oral e este risco está positivamente correlacionado com as concentrações elevadas de A1C (hemoglobina glicosilada ou HbA1c) que é um excelente indicador para avaliar o controlo da diabetes. Existe evidência de que fatores metabólicos relacionados com a diabetes poderão estar associados à ocorrência de leucoplasia em não fumadores (Meisel et al., 2010).

A má higiene oral, não escovar os dentes e o não uso de cremes dentais parecem estar associados ao desenvolvimento de leucoplasia oral, além disso, a má higiene oral parece potencializar o efeito do fumo no desenvolvimento da leucoplasia oral (Macigo et al., 2006).

Outros fatores como a deficiência de vitaminas (A e C), o consumo de noz de areca, diferentes colutórios orais, irritação traumática crónica da mucosa oral e baixo nível socioeconómico, foram referidos.

#### **1.4. Diagnóstico**

Diagnóstico é o processo analítico que o especialista utiliza para a avaliação dum quadro clínico, com o objetivo de chegar a uma conclusão, sendo também o nome dado à

conclusão desta avaliação. Este processo representa a avaliação dum conjunto de dados, formado a partir do conhecimento da doença, da sua prevalência, dos fatores de risco, dos sinais e sintomas, do histórico clínico, do exame físico e do resultado dos exames complementares. A partir dessa síntese, é feito o diagnóstico, estabelecido o planeamento para uma eventual intervenção (tratamento) e ou uma previsão da evolução (prognóstico).

A prevalência de leucoplasia em diversos estudos varia entre 0,6% a 4,6%, sendo globalmente aceite uma prevalência de 2,6% (Srivastava, 2014). As variações na prevalência entre os estudos podem depender da metodologia, especialmente das populações estudadas e dos critérios diagnósticos. Enquanto em algumas investigações é avaliada a população adulta disponível em uma região geográfica ou uma amostra aleatória, outros estudos abrangem populações selecionadas, como pacientes de hospitais ou clínicas (Mohammed Fairozekhan, 2019).

A Leucoplasia Oral raramente ocorre nas duas primeiras décadas de vida e geralmente afeta indivíduos acima dos 30 anos, principalmente entre as quinta e sétima décadas, sendo que a sua prevalência aumenta rapidamente com a idade. O início da leucoplasia geralmente ocorre em homens com mais de 40 anos e em mulheres com mais de 50 anos. (Petti, 2003 Vlad et al., 2016)

A distribuição de gênero difere na maioria dos estudos, variando de uma forte predominância masculina (4:1) em algumas avaliações, enquanto outros não referem uma significativamente diferente incidência entre os dois géneros. Sendo atualmente aceite que a LO afeta sobretudo o género masculino, contudo, tem sido observada uma diminuição na proporção de homens afetados (Farenzena et al., 2012 A et al., 2020).

Não foram descritos indicadores de hereditariedade para o desenvolvimento de Leucoplasia Oral. Considerando a subjetividade na classificação da displasia oral, recentes evidências sugerem que a progressão da displasia para carcinoma ocorre através de evolução clonal neutra (isto é, aleatoriamente) sugerindo a ausência de fatores genéticos no seu surgimento, embora parece prudente que parentes de uma pessoa com o diagnóstico CCE devem ser vigiados mais apertadamente, pois as mutações eventualmente envolvidas no processo de transformação maligna podem estar presentes nos pais ou irmãos (Zhang et al., 2001). As LO com alto risco de transformação maligna

foram associadas à metilação aberrante de múltiplos genes, pelo que o sequenciamento genético (*next-generation sequencing*) pode ajudar a elucidar o panorama genético da leucoplasia oral e seguramente será usado para prever o risco de transformação maligna (Guimarães et al., 2020 Wils et al., 2023)

No diagnóstico de leucoplasia podem ser consideradas abordagens clínicas e histopatológicas, pelo que podemos definir diferentes tipos de diagnóstico:

Diagnóstico Clínico Provisório: evidência clínica de uma única consulta, utilizando inspeção e palpação como único meio diagnóstico.

Diagnóstico Clínico Definitivo: evidência clínica obtida pela ausência de alterações após eliminação de fatores etiológicos suspeitos durante um período de acompanhamento, normalmente de 2 a 4 semanas.

Diagnóstico Histopatologicamente Comprovado: diagnóstico clínico definitivo complementado por biópsia em que, histopatologicamente, não se observa nenhuma outra lesão definível.

#### 1.4.1. Diagnóstico Clínico

A leucoplasia pode ocorrer em todos os lugares da cavidade oral, sendo referido que as localizações variam de acordo com os hábitos de cada indivíduo e sua região de origem. Por exemplo no Brasil é referido que as localizações mais prevalentes são a mucosa jugal, o lábio inferior e a língua têm sido as áreas mais afetadas (Lemos et al., 2000). Segundo Parise (Parise unior, 2000) , são língua, mucosa jugal, palato duro, assoalho e gengiva.

A aparência clínica é diversa e modifica-se ao longo do tempo. Inicialmente surge como uma placa branca translúcida ou acinzentada, fina e ligeiramente elevada. A lesão é, caracteristicamente, suave e plana e, por vezes, enrugada ou fissurada. Essas lesões geralmente apresentam um rebordo bem demarcado, porém, podem misturar-se de forma gradual com a mucosa normal. Com o tempo as lesões tornam-se mais espessas, extensas lateralmente e com a coloração mais esbranquiçada. O tamanho pode variar de alguns milímetros até lesões que abrangem toda a mucosa oral (Ioanina et al., 2013 Warnakulasuriya et al., 2007).

As leucoplasias homogêneas apresentaram um aspeto uniformemente branco e a sua superfície é plana ou ligeiramente enrugada, com alterações celulares discretas, enquanto as leucoplasias não homogêneas evidenciaram vários aspetos macroscópicos, podendo apresentar uma aparência plana, salpicada ou nodular, de coloração diversa que varia desde uma cor branca a um aspeto vermelho misto (“eritroleucoplasia”), com diversos graus de displasia epitelial e até carcinoma in situ e as leucoplasias verrucosas em que se observa uma lesão branca não removível com superfície exofítica ou de aparência arrugada e projeções digitiformes ou verrucosas (Holmstrup et al., 2007 van der Waal, 2018).



Figura 3 - Leucoplasia Oral (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

As lesões podem ser únicas ou múltiplas, sendo que as apresentações múltiplas têm sido associadas a taxas mais altas de transformação maligna. Por este motivo é importante documentar o tamanho e a distribuição como única ou múltipla, subdividindo cada lesão individual em “focal ou localizada” se abranger uma zona anatômica, e “multifocal” se sua extensão envolver duas ou mais zonas (Monteiro et al., 2017).

Pode ser considerado que cada leucoplasia deveria, se possível, ser biopsiada independentemente da presença ou ausência de sintomas, do subtipo clínico (homogêneo ou não homogêneo) e sua localização. Em leucoplasias extensas, a realização de múltiplas biópsias (“mapeamento”) pode ser considerada. Considerando que muitos médicos dentistas não são treinados para realizar biópsias incisionais ou excisionais, recomenda-se o encaminhamento a um especialista treinado para a realização do procedimento.

#### 1.4.2. Diagnóstico Histopatológico

Leucoplasia Oral é um termo clínico, portanto a lesão não possui uma definição histológica específica, podendo mostrar diversos aspetos e pode ou não demonstrar diferentes graus de displasia epitelial. A displasia reflete alterações histológicas que são seguidas pela perda de uniformidade da arquitetura das células epiteliais, pelo que de acordo com esses achados, a leucoplasia oral pode ser distinguida entre lesões displásicas e não displásicas (Ioanina et al., 2013).

A relação entre o aspeto clínico e as características histopatológicas das leucoplasias orais podem ser divididas em homogêneas e não homogêneas e podem ser classificadas segundo suas características histopatológicas em seis grupos (Ioanina et al., 2013 Warnakulasuriya et al., 2007):

- Hiperkeratose com ausência de displasia epitelial
- Displasia epitelial leve
- Displasia epitelial moderada
- Displasia epitelial severa
- Carcinoma *in situ*
- Carcinoma invasivo.

Quando é considerada a aparência da lesão, um parâmetro importante a ser descrito na pesquisa de acompanhamento de leucoplasias, é sugerido classificar a morfologia clínica em 3 categorias, de acordo com a morfologia predominante:

- Leucoplasia homogênea
- Leucoplasia não homogênea
- Leucoplasia verrucosa (por vezes referida como um subgrupo das LO não homogêneas).

Alguns autores referem que no momento do diagnóstico as lesões localizam-se predominantemente na mucosa bucal, são homogêneas, múltiplas, menores que 2 cm e histopatologicamente não displásicas.

As leucoplasias não homogêneas carregam, estatisticamente, um maior risco de transformação maligna e a presença de displasia moderada ou severa tem sido aceite

como o principal indicador desta transformação (A et al., 2020). A categorização da displasia é o principal parâmetro para definir o potencial de transformação.

Provavelmente, o desafio diagnóstico mais comum é a distinção entre leucoplasia e líquen plano não reticular e lesões liquenoides, lembrando que teoricamente essas lesões podem ocorrer simultaneamente ou podem se transformar umas nas outras com o tempo, por ex. líquen plano transformando-se em leucoplasia. Tal distinção é importante para o seguimento do paciente, que se relaciona em parte com a questão do potencial (pré)malignidade da leucoplasia e em parte com a questão do tratamento em caso de sintomas, particularmente quando o uso de esteroides tópicos é considerado. Nesses casos, uma biópsia pode ser útil, mas mesmo assim pode haver casos que não podem ser esclarecidos.

A precisão do diagnóstico depende muito de capacidades diagnósticas do médico. O uso da inteligência artificial pode se tornar de grande ajuda num futuro próximo para auxiliar o médico dentista a obter um diagnóstico clínico correto de leucoplasia, semelhante ao que foi demonstrado por exemplo no diagnóstico clínico de melanoma da pele por meio de fotos dermatoscópicas. A inteligência artificial incorporada aos smartphones pode tornar-se num valioso instrumento para uso no processo diagnóstico de lesão predominantemente branca da mucosa oral (Esteva et al., 2017).

#### 1.4.3. Diagnóstico diferencial

Em medicina, diagnóstico diferencial é o método sistemático usado para identificar doenças. É feito, essencialmente, por processo de eliminação. O diagnóstico diferencial pode ser definido como uma hipótese formulada pelo médico - tendo como base a sintomatologia apresentada pelo paciente durante o exame clínico - segundo a qual ele restringe o seu diagnóstico a um grupo de possibilidades que, dadas as suas semelhanças com o quadro clínico em questão, não podem deixar de ser elencadas como prováveis. A partir do diagnóstico diferencial, o médico pode selecionar testes terapêuticos, ou ainda, exames complementares específicos a fim de se obter um diagnóstico final ou de certeza.

É um desafio para o médico dentista ser capaz de identificar uma leucoplasia em tempo útil. A definição mais recente, formulada pela Organização Mundial da Saúde, refere uma placas brancas com potencial risco de transformação maligna, após excluídas aquelas que não transportam tal risco (Warnakulasuriya et al., 2007). Portanto, o diagnóstico de leucoplasia é feito pela exclusão de um grande número de lesões e distúrbios bem definidos, comuns e também incomuns, que podem ocorrer na mucosa oral.

Existem diversas lesões ou doenças bem definidas, predominantemente brancas, que devem ser excluídas do diagnóstico clínico de leucoplasia oral. Os parâmetros e sua relevância devem ser considerados:

Queilite actínica – Também chamada de queilose actínica, é essencialmente uma forma de queratose actínica que afeta o mais frequentemente o lábio inferior. Ambos representam o estágio clínico inicial de um *continuum* que pode, em última análise, progredir para carcinoma de células escamosas. A causa mais importante da queilite actínica é a exposição cumulativa aos raios ultravioleta da luz solar. A luz UV actua nas proteínas e no ADN do tecido para induzir mutações específicas (Muse Crane, 2020 Schwartz et al., 2008).

Queimadura por aspirina (incluindo outros tipos de queimaduras químicas ou pelo uso incorreto de cáusticos pelo médico dentista) – História clínica de utilização prolongada de aspirina ou outros agentes químicos nenhum outro critério de diagnóstico clínico distintivo (Baruchin et al., 1991).

Candidíase pseudomembranosa - é a forma mais comum de candidíase oral, sendo comumente referida como leucoplasia associada à candidíase. A condição é geralmente secundária à supressão imunológica e localiza-se mais frequentemente nas comissuras e no dorso e nas bordas laterais da língua. Alguns usam os resultados do tratamento antifúngico para estabelecer o diagnóstico. Caso contrário, pode ser clinicamente indistinguível da leucoplasia (Taylor Raja, 2020).

Estomatite de contato induzida por canela - A estomatite de contato associada ao consumo de agentes aromatizantes de canela é um distúrbio relativamente incomum. O seu diagnóstico depende da identificação do uso frequente de pastilhas, rebuçados, cremes

dentais ou outros produtos com alto teor de canela. Sem aspetos clínicos distintivos. Geralmente acompanhada por uma sensação de queimação ou dor (Vivas Migliari, 2015).

Descamação epitelial - Este fenómeno refere-se a uma lesão branca assintomática comumente encontrada na prática diária, mas raramente discutida na literatura. Parece uma entidade diferente de qualquer doença conhecida da mucosa oral, embora se assemelhasse um pouco ao leucoedema e à mucosa oral irritada quimicamente devido a certos dentífricos e colutorios bucais (Zegarelli Silvers, 1994) .

Genodermatoses - Representam um grupo de doenças cutâneas raras, hereditárias e unigênicas, caracterizadas pelo envolvimento multissistêmico, manifestações clínicas heterogêneas e diferentes graus de morbidade e mortalidade. Algumas genodermatoses podem ter envolvimento da mucosa oral e das unhas, uma vez que a cavidade oral e o sistema de órgãos cutâneos, incluindo as unhas, compartilham uma origem embriológica. Os quadros clínicos da mucosa oral afetada podem ser extremamente heterogêneos, variando de pápulas assintomáticas a bolhas dolorosas, leucoqueratose, papilomas e fibromas orais até distúrbios orais potencialmente malignos e lesões cancerígenas. As características patológicas da mucosa oral e das unhas podem ocorrer de forma sincronizada ou não e geralmente estão associadas a outras manifestações sistêmicas e cutâneas (Gnananandar et al., 2015 Tiziana Cantile et al., 2021) .

Doença de Darier-White - Manifesta-se clinicamente como pápulas cutâneas que predominam nas áreas seborreicas e flexuras com anormalidades ungueais acompanhantes. As lesões orais são assintomáticas e compreendem múltiplas pápulas brancas na mucosa bucal e palato duro, dando aspecto de paralelepípedo (Sreedevi Dharman Muthukrishnan Arvind, 2016).

Disqueratose congênita - É uma condição rara caracterizada por hiperpigmentação cutânea reticulada e distrofia ungueal que surge na primeira década de vida. É acompanhada de lesões leucoplásicas orais, que podem se desenvolver mais tarde na vida e não têm aspectos clínicos distintivos (Oruyucu et al., 2014).

Disqueratose intraepitelial benigna hereditária: Genodermatose extremamente rara apresenta no início da vida. Afeta a mucosa oral e conjuntival. As lesões orais mimetizam as do nevo esponjoso branco, mas não apresentam aspectos clínicos distintivos em relação à leucoplasia (Bui et al., 2014).

Nevo esponjoso branco - é uma doença cutânea autossmica dominante caracterizada por placas brancas, irregulares e difusas que afetam principalmente a mucosa oral. Surge numa idade jovem e muitas vezes existe uma história familiar. (Elfatoiki et al., 2020).

Paquioníquia congênita - é uma doença genética rara caracterizada principalmente por hipertrofia das unhas e hiperqueratose da pele e mucosas. Cinquenta por cento de todos os pacientes têm leucoqueratose oral bilateral, que geralmente é dolorosa (da Silva Santos et al., 2010).

Língua geográfica – É uma condição inflamatória recidivante recorrente crônica benigna da cavidade oral de etiologia desconhecida. Quase sempre fácil de reconhecer pela sua apresentação clínica (Shareef Ettetfagh, 2022).

Mancha branca do soprador de vidro - Lesões brancas na mucosa bucal podem ocorrer em sopradores de vidro. As lesões são reversíveis e devem ser diferenciadas das leucoplasias. Fraturas dentárias, principalmente fraturas de esmalte podem estar associadas (Schiodt et al., 1980).

Leucoplasia pilosa - Mais ou menos limitada a pacientes infetados pelo HIV, mas também pode ocorrer em pacientes imunocomprometidos devido a outras causas. Ocorrendo como lesões brancas indolores unilaterais ou bilaterais, localizadas principalmente na margem lateral da língua (ones ordan, 2015).

Lesões queratóticas (incluem ceratose reversa do tabagismo, queratose do rebordo alveolar, queratose friccional, queratose associada à sanguinária, queratose da bolsa de tabaco e queratose de significado desconhecido) -Referem diferentes etiologias e várias apresentações clínicas sem aspetos clínicos distintos. A queratose invertida causada pelo fumo e a queratose da bolsa de tabaco apresentam potencial de malignização. É

questionável se é justificado excluir a ceratose do rebordo alveolar e a ceratose friccional da gengiva vestibular da categoria de leucoplasia (Miller, 2019 Taybos, 2003).

Lesão causada por contato anatômico prolongado e direto da mucosa oral com uma restauração de amálgama ou outro tipo de restauração dentária - O contato direto da mucosa oral com esse material pode causar lesão liquenóide oral (LLO). Foi proposto que a reação de hipersensibilidade ao mercúrio é responsável pela patogênese da LLO. Frequentemente a lesão regride clinicamente após a substituição da amálgama por resina composta sem necessidade de biópsia ou tratamento farmacológico (Laisiri et al., 2019) .

Leucodema – É uma despigmentação na cavidade oral que pode ser mais facilmente observada, revelando um aspecto de véu na mucosa bucal, bilateral, que tende a desaparecer quando esticado. Ocorre quase exclusivamente em pessoas de meia-idade e pele escura (Nagarajan et al., 2015).

Líquen plano (tipos não reticulares) e lesões liquenóides, incluindo doença crônica do enxerto versus hospedeiro – É uma doença inflamatória crônica mediada por células T que afeta a mucosa oral. É caracterizada por períodos de exacerbação e remissão sintomática, às vezes associada a lesões cutâneas típicas e lesões mucosas fora da cavidade oral. Apresentação quase sempre bilateral. Vários subtipos clínicos de líquen plano podem ocorrer simultaneamente. O tipo erosivoeritematoso e o tipo em placa podem ser morfológicamente indistinguíveis da leucoplasia (Giannetti et al., 2018 Raj Raj, 2022).

Líquen escleroso atrófico, - é uma doença mucocutânea inflamatória crônica que frequentemente afeta a área anogenital e causa significativo desconforto e morbidade. As lesões da mucosa oral são extremamente raras e podem estar associadas a manifestações genitais e ou cutâneas (Marangon Júnior et al., 2016) .

*Linea alba* - apresenta-se como uma linha horizontal cinza-esbranquiçada na mucosa bucal orientada paralelamente ao plano oclusal adjacente dos dentes. A apresentação é geralmente bilateral e provavelmente representa uma resposta hiperqueratótica à função fisiológica na qual a pressão negativa traciona a mucosa em direção aos dentes. Esta lesão

é facilmente reconhecida, afeta até 13% da população e não requer tratamento (Anura, 2014; Canaan Meehan, 2005) .

Lúpus eritematoso sistémico (LES)- Definida como uma doença autoimune crónica caracterizada por heterogeneidade na apresentação clínica e envolvimento sistémico, as manifestações orais estão entre as primeiras a aparecer e auxiliam na realização de um diagnóstico precoce. Os sinais e sintomas orais foram agrupados de acordo com o grupo LE cut neo. Assim, o LES cut neo crónico é caracterizado por lesões orais bem demarcadas, vermelhas, redondas ou irregulares, atróficas ou ulceradas, distribuídas assimetricamente. O LES cut neo subagudo apresenta erupções vermelhas e redondas, embora as lesões orais sejam raras. No LES cut neo agudo, há principalmente úlceras e bolhas. Outras manifestações orofaciais incluem candidíase, disfagia e xerostomia (García-Ríos et al., 2022).

Hiperqueratose friccional oral - A mordedura crónica da bochecha (*morsicatio buccarum*), da língua (*morsicatio linguarum*) e dos lábios (*morsicatio labiorum*) representa um trauma autoinfligido no qual o paciente habitualmente morde ou mastiga a bochecha, a língua lateral ou a mucosa labial. O paciente pode ou não ter conhecimento do hábito. A mucosa bucal é o local mais frequentemente acometido. O *stress* psicológico pode ser um fator contribuinte, e as mulheres são mais comumente afetadas que os homens. As lesões apresentam-se como manchas branco-acinzentadas, de escamas esbranquiçadas amareladas irregulares, muitas vezes bilaterais. Estas placas podem ser facilmente removidas com um cotonete sem qualquer dor, deixando para trás a mucosa subjacente normal. (Cam et al., 2012; Huber, 2010).

As lesões relacionadas ao HPV - Compreendem a verruga vulgar, o papiloma escamoso, o condiloma acuminado e a hiperplasia epitelial multifocal. Essas lesões compartilham características clínicas e histológicas entre si, bem como com outras lesões de etiologias inflamatórias, associadas a síndromes ou malignas. Uma biópsia pode ser útil, incluindo tipagem de HPV (vírus do papiloma humano) (Betz, 2019).

Estomatite nicotínica (Palato do fumador) -É uma lesão papulosa esbranquiçada observada no palato duro e mole da cavidade oral, possivelmente causada pelo bloqueio das glândulas mucosas palatinas. Essa entidade específica geralmente ocorre em

utilizadores de cachimbo, mas também é observada em fumadores de charutos e cigarros e em indivíduos que têm o hábito de beber bebidas quentes. Portanto, existe uma proposição de que o calor causa a estomatite por nicotina (dos Santos atz, 2009) .

Sífilis secundária - Embora as manifestações orais da sífilis sejam mais prováveis de serem observadas durante a doença secundária, todos os estágios da doença podem dar origem a lesões orais. A apresentação clínica pode variar desde múltiplas manchas mucosas a alterações liquenóides esbranquiçadas menos características e semelhantes à leucoplasia da mucosa oral outra apresentação clínica consiste em múltiplas lesões vermelhas no dorso da língua e palato. pode ser vago ou simular outros processos inflamatórios da boca, a correlação clínica geralmente é imperativa para o diagnóstico adequado da amostra de biópsia frequentemente, é a correlação clínica em combinação com as características histopatológicas. Lesões orais significativas, como destruição óssea associada à goma e uma possível predisposição ao carcinoma espinhocelular oral, estão associadas à doença terciária (Smith et al., 2021).

Além duma correta observação e importante obter uma completa história clínica, por exemplo as lesões brancas benignas da mucosa oral que podem ser encontradas nas genodermatoses não devem ser difíceis de diagnosticar desde que os pacientes tenham revelado seu historial médico. Isso também se aplica, em parte, ao diagnóstico de leucoplasia pilosa (relacionada com o vírus Epstein-Barr (EBV), em indivíduos imunocomprometidos, embora haja casos em que o paciente desconhece a infecção por vírus de imunodeficiência humana (HIV) subjacente ou ao estado imunossupressor por outras razões (Pedra et al., 2001). Outro desafio é o diagnóstico de lesões bucais brancas como manifestação do segundo estágio da sífilis, patologia que tem vindo a aumentar (Smith et al., 2021). Aqui, também, o paciente pode não ter consciência da relevância dos aspetos do estilo de vida ou pode relutar em revelá-los ao dentista. Nesses casos, pode ser necessária uma biópsia ou outra ajuda diagnóstica, particularmente a sorologia e podem requerer uma avaliação multidisciplinar do paciente.

Em algumas das entidades referidas anteriormente é questionável considerá-las ou não como uma entidade bem definida e não como leucoplasia. Isso se aplica particularmente à “descamação epitelial” e à mancha branca do soprador de vidro ceratose do rebordo alveolar e ceratose friccional da gengiva vestibular (Schiodt et al., 1980 Zegarelli

Silvers, 1994). Pouco se sabe sobre o possível carácter potencialmente (pré)maligno da queratose associada à Sanguinária e, portanto, desconhece-se de facto se se justifica separar essa lesão da categoria de leucoplasia (Eversole et al., 2000). Ainda outro assunto de debate é a estomatite de contato induzida por canela (Carrard van der Waal, 2017) .

O protocolo atual para detecção da LO envolve a inspeção visual da cavidade oral e palpação dos linfonodos da cabeça e pescoço. Contudo, identificar clinicamente uma LO não é difícil quando comparada a uma tentativa de definição do risco de malignização que ela pode manifestar.

O diagnóstico inicial deve ser seguido da identificação e tentativa de eliminar os fatores que possam estar relacionados com a lesão. Provisoriamente, deve ser chamada de leucoplasia toda lesão branca na mucosa. Devem ser identificados os eventuais fatores irritativos além do tabaco e seus derivados, como por exemplo a presença de uma restauração de amálgama em contato próximo com a lesão, posteriormente estes fatores devem ser afastados do paciente, posteriormente o médico dentista pode aguardar o resultado da eliminação de tal fator por um período escolhido arbitrariamente (usualmente três meses), desde que o paciente seja assintomático. Na presença de sintomas, uma biópsia deve ser realizada de imediato, sendo que o uso do azul de toluidina, um corante que identifica DNA mitocondrial em células com atividade replicativa, sugerindo proliferação celular, é um método de orientação para a realização das biópsias que são mandatórias para estas lesões.

Do ponto de vista da prática clínica, parece útil considerar o referido por Van Der Waal e Axéll (van der Waal et al., 2000), que definiram um conjunto de 4 “fatores de certeza” (C1, C2, C3 e C4) para se poder alcançar um diagnóstico definitivo de leucoplasia:

C1 – Evidência por uma única visita, com recurso a inspeção e palpação como únicos meios de diagnóstico (diagnóstico clínico provisório)

C2 – Evidência obtida por um resultado negativo de eliminação de possíveis fatores etiológicos, como irritação mecânica, por um período de follow-up de 2-4 semanas (diagnóstico clínico definitivo)

C3 – Semelhante ao anterior, mas complementado com biópsia que, após análise histológica, onde não se observa nenhuma alteração definível (diagnóstico comprovado histopatologicamente)

C4 – Evidência após cirurgia e exame patológico do espécime ressecado (van der Waal et al., 2000).

### **1.5. Tratamento**

O principal objetivo na abordagem da Leucoplasia Oral é evitar a transformação maligna da lesão ou, se isso acontecer, detetá-la em estágios iniciais.

Existem diferentes tratamentos para a Leucoplasia Oral, contudo, o risco de transformação maligna não é completamente eliminado por nenhuma das terapias atuais.

O tratamento inicial de uma lesão oral branca consiste na eliminação dos possíveis fatores etiológicos: por ex. trauma, Candida, uso de tabaco, etc. A cessação completa e definitiva do tabaco é obrigatória em pacientes com Leucoplasia Oral. Na ausência de possíveis fatores etiológicos ou na falta de resposta à eliminação de tais fatores, recomenda-se o encaminhamento a um especialista em patologia oral, tanto para avaliação do diagnóstico final, quanto para o melhor seguimento e fornecimento de informações adequadas ao paciente.

O protocolo de tratamento, particularmente em leucoplasias que são assintomáticas e sem displasia, é uma questão de debate quando se considera a eficácia questionável de qualquer tipo de tratamento cirúrgico ou não cirúrgico nesta situação, por outro lado, a presença de displasia epitelial em lesões persistentes representa um aspeto crucial a considerar no momento de decidir tratar (Ferreira et al., 2016).

A remoção cirúrgica completa (deixando bordas livres da lesão) é recomendada nos casos com displasia epitelial. Nos casos sem displasia epitelial, sendo a decisão sobre a realização de tratamento adicional (ou não) influenciada pela extensão e localização da lesão, bem como pela condição médica do paciente (Lodi et al., 2006 Meddeb et al., 2021).



Figura 4 - Remoção cirúrgica da lesão leucoplásica no bordo da língua (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)



Figura 5- Após remoção cirúrgica da lesão leucoplásica no bordo da língua (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

Além da excisão cirúrgica, outras modalidades de tratamento disponíveis incluem criocirurgia, cirurgia a laser, retinóides, beta-caroteno, bleomicina, calcipotriol, terapia fotodinâmica, etc. O pequeno número de pacientes, a falta de grupo controle, a falta de critérios para classificação de Leucoplasia Oral, a variabilidade nos protocolos de tratamento não cirúrgico e as diferenças na avaliação histopatológica dificultam a interpretação dos dados dos poucos ensaios clínicos randomizados no tratamento não cirúrgico de LO, sendo que estes estudos para o tratamento não cirúrgico de LO não demonstram nenhuma evidência segura de que estes tratamentos sejam eficazes na prevenção de transformação maligna e ou da recorrência da lesão (Deliverska Petkova, 2017).

### **1.6. Progressão e Prognóstico**

Prognóstico, em medicina, refere-se à tentativa de traçar a provável evolução de uma doença. Dessa forma, fatores prognósticos são as características do paciente, no diagnóstico e nas opções terapêuticas, que têm impacto significativo nessa predição de evolução.

A evolução da Leucoplasia Oral é muito variável, sendo definida evolução como o curso apresentado desde o diagnóstico, relatado durante o acompanhamento, incluindo ausência de alterações na apresentação clínica, melhoras totais ou parciais, progressão na extensão ou grau da displasia, transformação maligna e novas lesões na cavidade oral.

A regressão espontânea da leucoplasia é extremamente rara e caso ocorra o desaparecimento da lesão, ela deve ser considerada como tendo relação com os fatores identificados e um baixo potencial maligno (Fontoura Nogueira da Cruz et al., 2009). Outro parâmetro a registrar é o surgimento de recorrência. Algumas leucoplasias apresentam uma taxa de recorrência aumentada (leucoplasia verrucosa proliferativa), sendo relatando uma taxa global de recidiva entre 10 e 35%, dependendo das diferentes definições de recorrência (Chiesa et al., 2005).

Como já foi referido qualquer leucoplasia apresenta um potencial de se transformar em carcinoma, mesmo aquelas que inicialmente não apresentavam displasia epitelial (ou nas quais a displasia estava ausente na biópsia realizada) (Reibel, 2003).

O principal problema é que a transformação maligna ainda não pode ser prevista com segurança. No entanto, alguns dados podem ajudar a identificar o possível risco. As leucoplasias apresentam alto risco de transformação quando as lesões:

Afetam o género feminino

Persistirem por longos períodos

Aparecem em não fumadores

Localizam-se no palato mole ou língua

São observados em pacientes com carcinoma prévio de cabeça ou pescoço

Não são homogêneas

Estão infetadas por *Candida*

Apresentarem displasia epitelial

De todos estes fatores, a presença de displasia epitelial parece ser atualmente o indicador mais importante do potencial maligno. O *check-up* regular destes pacientes é essencial, provavelmente a cada 3, 6 e depois 12 meses, tanto em pacientes tratados como não tratados.

### **1.7.Prevenção**

Não existe terapêutica conhecida para prevenir o desenvolvimento de leucoplasia oral e não existe terapêutica conhecida para prevenir o desenvolvimento de carcinoma espinho celular (CEE) oral a partir de leucoplasia oral, mas foi demonstrado que um estilo de vida saudável e a abstinência do tabaco são a melhor forma de prevenir ambos.

A educação em saúde oral e motivação para a melhoria dos hábitos e práticas de higiene oral e, portanto, o estado de higiene oral, deve estar entre as estratégias utilizadas nos programas de prevenção e controlo da Leucoplasia Oral. Frutas e vegetais frescos podem ter um efeito protetor na prevenção primária da neoplasia oral.

O diagnóstico e tratamento precoces da leucoplasia podem reduzir as altas taxas de morbidade e mortalidade por neoplasia oral. Os programas de rastreio podem ser indicados em indivíduos de risco, tais como idade pré-determinada (40-70 anos), género (homens em alguns países), hábitos de risco (utilizadores de tabacoálcool) e em certas áreas geográficas com elevada incidência destas patologias.

Recentemente é referida a quimioprevenção como uma estratégia promissora para reduzir a incidência de CEE em indivíduos com LO. A seleção cuidadosa dos pacientes e a vigilância de possíveis efeitos colaterais são necessários para a implementação segura e eficiente destes agentes, além disso, a identificação de novos agentes e novos biomarcadores deve ser uma prioridade de pesquisas futuras (Liao et al., 2023).

### III. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. População estudada

Foram consultadas todas as histórias clínicas de pacientes que foram à consulta de medicina oral, nos últimos dez anos, na Clínica Integrada de Medicina Oral. Localizada na Rua da Beneficência 227, 1600-185 Lisboa.

2595 casos cumpriram os critérios de inclusão e foram considerados válidos para o estudo.

#### 3.2. Critérios

##### 3.2.1. Critérios de inclusão:

Diagnóstico de lesão das mucosas orais na consulta de medicina oral, nos últimos dez anos.

Possuir consentimento informado.

##### 3.2.2. Critérios de exclusão:

Não ter diagnóstico de lesão das mucosas orais na consulta de medicina oral, nos últimos dez anos.

Não possuir consentimento informado.

#### 3.3. Recolha e Tratamento de Dados

De cada história clínica foram recolhidos os seguintes dados e enviados para uma base de dados *Microsoft Office Excel*:

- Género
- Data de nascimento
- Diagnóstico clínico
- Data do diagnóstico clínico
- Se realizou biópsia e resultado

Houve casos que não estavam registados dados como a data de nascimento, o género, a data de diagnóstico clínico ou foi realizada biópsia. Nos processos em que faltava a data de nascimento, relevantes para a percentagem válida de diagnóstico, foram omitidos da percentagem relativa à faixa etária.

As idades foram distribuídas em 4 faixas etárias diferentes: 44 anos, 45-64 anos, 65-84 anos e 85 anos. Quanto ao diagnóstico, foram contabilizados positivos os casos em que

o diagnóstico histológico e clínico coincidia. Quando o diagnóstico histológico não coincidia com o clínico, foi dado como certeza o histológico.

#### **3.4. Método estatístico**

Nas diferenças entre grupos, género, idades e localizações foi utilizado onde possível o Software GraphPad InStat da GraphPad Software.

## IV. RESULTADOS

### 4.1. Seleção de Casos

De uma amostra de 2595 casos, 1 caso (0,03%) não tinham informação de género, 58 (2%) não tinham data de nascimento, 96 (3%) não tinham data de diagnóstico clínico e 2495 (95%) casos não foi feita biópsia.

### 4.2. População estudada

Dos 2595 casos, 66% dos pacientes do género feminino e 33% dos pacientes do género masculino, correspondendo a 1716 e 878, respetivamente. Sendo que um paciente (0,03% dos casos) não tinha registo do género.

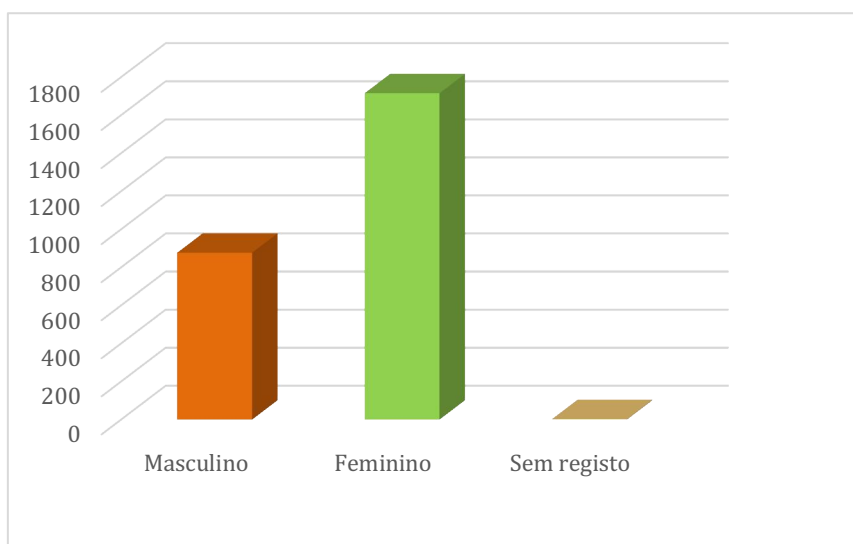


Gráfico 1 - Distribuição da amostra por género

A amostra, hoje em dia, encontra-se 16% na faixa 44 anos (n 409), 31% na faixa 45-64 anos (n807), 39 % na faixa etária 65-84 anos (n1023) e 11% na faixa 85 anos (n298). 2% (n58) não apresentavam data de nascimento .

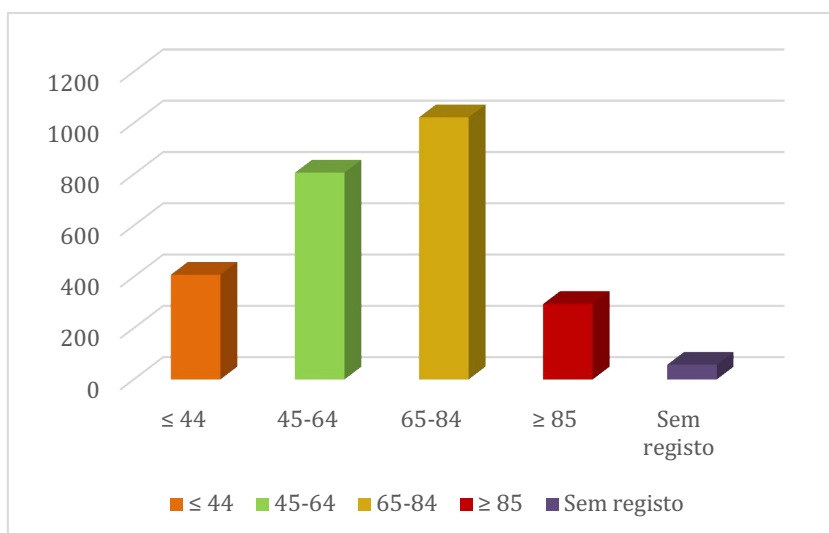


Gráfico 2 - Distribuição da amostra por idade

### 4.3. Estudo do Espaço

#### 4.3.1. Prevalência

Registou-se uma prevalência de 2% de LO na amostra total (n57). Verificou-se uma prevalência de casos de LO do género feminino de 54% (n 31) e do género masculino de 46% (n2 6).

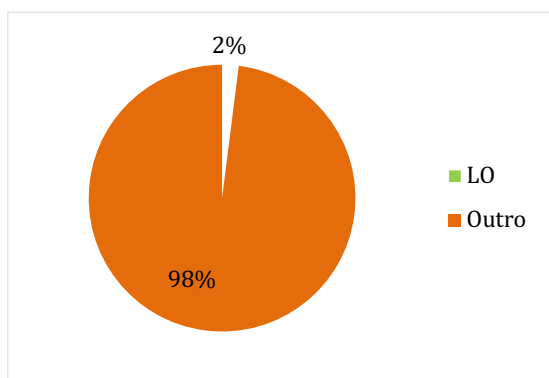


Gráfico 3 - Prevalência de LO na amostra

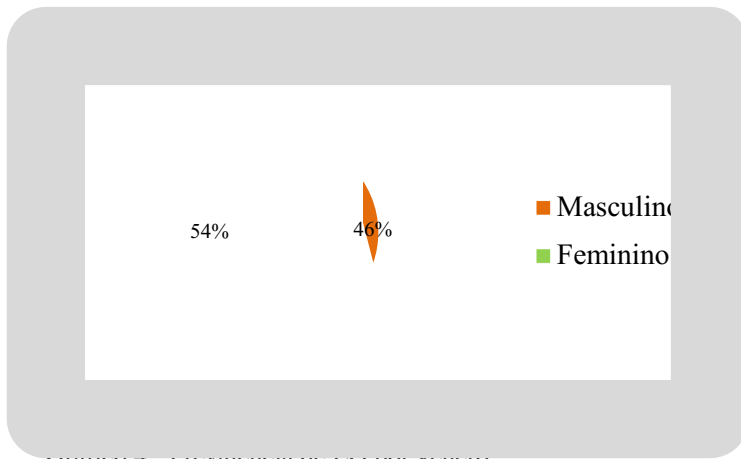


Gráfico 4 - Prevalência de LO por género

### 4.3.2. Idade de diagnóstico

Relativamente à idade de diagnóstico dos pacientes com LO, 2 pessoas não tinham registo da mesma (4%).

Assim, verificou-se que a idade de diagnóstico na faixa etária ≤ 44 anos representa 16% (n 9), na faixa etária 45-64 anos representa 35% (n 20), na faixa etária 65-84 anos representa 46% (n 26) e não existiram pessoas cuja idade de diagnóstico correspondia à faixa etária ≥ 85 anos. Nesta amostra, a idade do diagnóstico da lesão variou entre os 35 e os 84 anos, verificando-se uma média de idade de 63 anos.

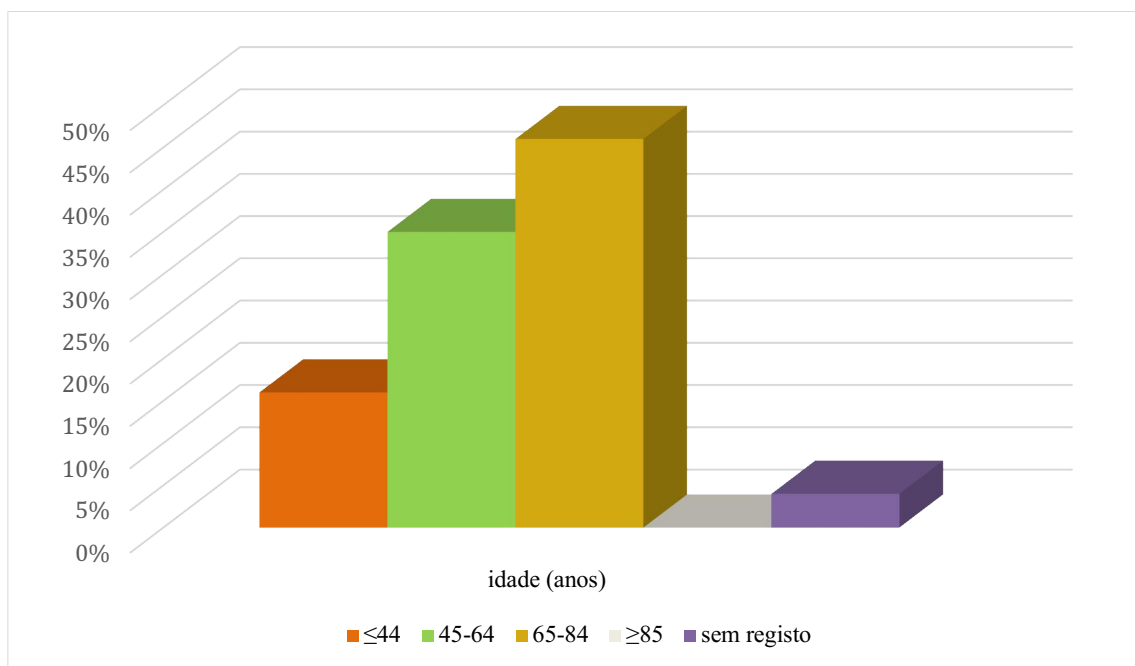


Gráfico 5 - Distribuição por idade de diagnóstico da LO

#### 4.3.3. Género e Idade de diagnóstico

A relação entre o género e a distribuição de idade de diagnóstico, verifica-se na tabela 1. Na população do género feminino (n = 31), não se verificou nenhuma amostragem na faixa etária  $\geq 85$  anos, a faixa etária 84-65 anos correspondeu a 35% (n = 11), a faixa etária 64-45 anos correspondeu a 39% (n = 12) e a faixa etária  $\leq 44$  anos corresponde a 26% (n = 8).

Na população do género masculino (n = 26), não se verificou nenhuma amostragem na faixa etária  $\geq 85$  anos, a faixa etária 84-65 anos correspondeu a 58% (n = 15), a faixa etária 64-45 anos correspondeu a 27% (n = 7) e a faixa etária  $\leq 44$  anos corresponde a 8% (n = 2). No género masculino existiram 2 pessoas sem idade de diagnóstico (8%).

A diferença entre géneros nas idades abaixo dos 45 anos é estatisticamente significativa para  $p < 0.05$

	N	$\leq 45$	45 - 64	65- 84	$\geq 85$	Sem registo
Feminino	31	8	12	11	0	0
Masculino	26	2	7	15	0	2

Tabela 1 - Relação entre género e idade de diagnóstico

#### 4.3.4. Localização

A localização da lesão foi descrita em diferentes locais da cavidade oral. Foram descritos 49% (n=28) dos casos na língua, 25% (n=14) no palato, 19% (n=11) no rebordo alveolar e 7% (n=4) na mucosa jugal.

A diferença entre a localização língua e as restantes localizações é estatisticamente significativa para  $p < 0.05$ .

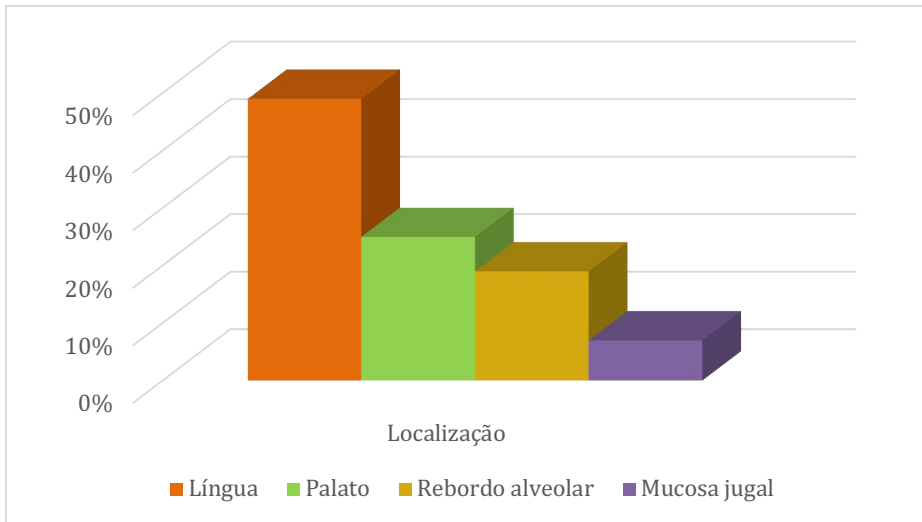


Gráfico 6 - Distribuição por localização da LO

#### 4.3.5. Biópsia

Realizaram biópsia 84% (n48) dos casos diagnosticados com LO. Todos os resultados histopatológicos foram de acordo com o diagnóstico clínico de LO, c  
 Destes 48 casos biopsados, 23 lesões apresentaram displasia (ligeira, moderada ou grave) (48%).

Foram relatados 10 casos (18%) em pacientes com hábitos tabágicos.

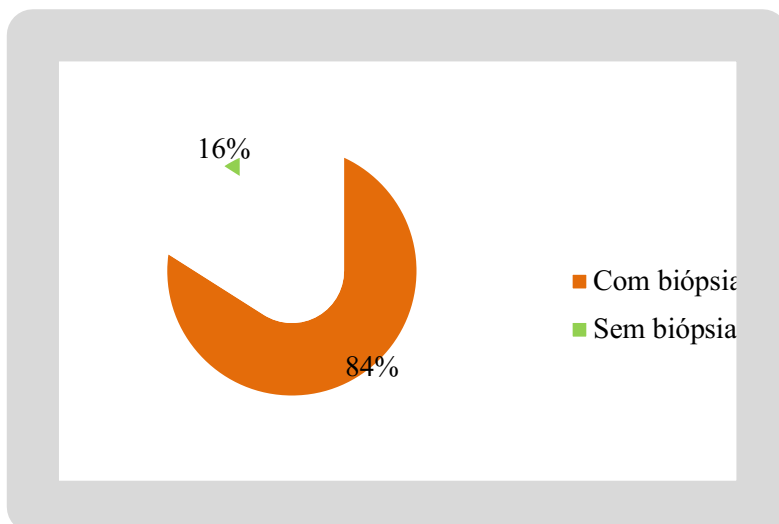
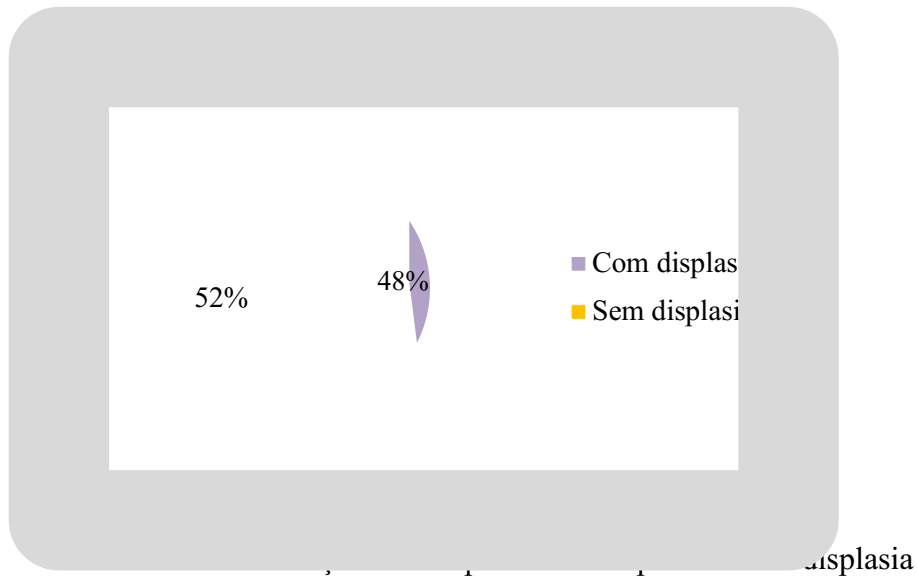


Gráfico 7 - Distribuição por realização de biópsia



Sucedeu-se à exérese total em 44 casos dos 48 confirmados histologicamente como leucoplasias orais (92%).

## V. DISCUSSÃO

De acordo com uma análise global realizada em 2020, a incidência e a mortalidade por cancro está a crescer rapidamente em todo o mundo. É estimado que o número de novos casos e mortes por carcinoma labial e oral em todo o mundo foi de 377.713 e 177.757 (Siegel et al., 2022 Sung et al., 2021).

A taxa de morbilidade por lesões da mucosa oral na população não foi completamente estudada. Sabendo que as lesões de leucoplasia oral são debilitantes para os pacientes e também podem predispor ao desenvolvimento de doenças potencialmente fatais, portanto o diagnóstico precoce e a intervenção precoce na LO são de grande importância. Os inquéritos epidemiológicos baseados em diferentes populações ou regiões são vitais para políticas precisas de rastreio de doenças, gestão, prevenção e intervenções nos hábitos de vida.

Esta avaliação é um estudo de base clínica, isto é, avalia pacientes que foram observados numa clínica assistencial de referência em Lisboa, portanto num contexto urbano, em que todos os pacientes apresentam condições sócio-económicas de acesso a uma instituição deste género. Este facto, aliado ao referido no Barómetro da Saúde Oral de 2018, da ordem dos médicos dentistas, de que 32.7% dos portugueses nunca visitam o Médico Dentista ou apenas o fazem em caso de urgência, faz com que os resultados deste estudo não representem uma amostra da generalidade da população portuguesa e devem ser comparados com estudos realizados em contextos similares.

### **Considerações epidemiológicas**

Foi realizado um estudo observacional descritivo transversal (retrospectivo). Observacional porque o investigador não interferiu nos participantes (amostra) ou seja, a sua ação foi registar, classificar, contabilizar e analisar estatisticamente os resultados, descritivo (sem um grupo comparador) e transversal porque foi realizada a análise de dados qualitativos coletados ao longo de um determinado período de tempo (10 anos). Foram coletados dados de uma amostra predefinida que possuem características comuns (lesão das mucosas orais), exceto na variável que está sendo estudada (Leucoplasia Oral). Assim sendo este estudo transversal analisa a prevalência de Leucoplasia Oral, caracterizando uma série de casos nos últimos 10 anos.

### **Amostra**

Foram selecionados 2595 casos, valor que consideramos relevante. Quando analisamos os 12 estudos utilizados pela meta-análise de Zhang et al. em 2023, quando considera estudos de base clínica, apenas 4 apresentam uma amostra superior (Zhang et al., 2023). Assim sendo o tamanho da amostra apresenta um valor adequado para atingir um intervalo de confiança satisfatório (95%), o que significa que o resultado está dentro do intervalo de 95 dos 100 estudos hipoteticamente realizados.

A distribuição por género corresponde a 1716 pacientes do género feminino (66%) e 878 pacientes do género masculino (33%). Esta diferença na distribuição por género pode eventualmente influenciar o resultado de prevalência por subgrupos.

### **Definição**

A definição utilizada para o diagnóstico de Leucoplasia Oral corresponde à definição recomendada pela OMS na altura do diagnóstico. A OMS publicou quatro edições da definição de LO separadamente em 1978, 1996, 2005 e 2007. A definição em 1978 refere lesões brancas causadas por muitos fatores físicos e químicos. Em 1996, foi apontado que a LO não estava associada a nenhum agente causador físico ou químico, exceto o uso de tabaco. Em 2005 e 2007, o grupo de trabalho enfatizou o risco de malignização de LO e atualmente as declarações de consenso referem a Leucoplasia Oral (LO), como “Placas brancas de risco questionável, tendo excluído (outras) doenças conhecidas que não apresentam risco aumentado de cancro” (Warnakulasuriya et al., 2020).

### **Prevalência**

Das 2595 pessoas analisadas na amostra, todas com diagnóstico de lesão da mucosa oral, registou-se uma prevalência de casos de LO de 2% (n=52/2595), valor que está alinhado com o referido na meta-análise realizada por Zhang et al., onde foram avaliados 69 estudos, incluindo 1.263.028 participantes e em que a prevalência foi de 1,36% para estudos populacionais clínicos, e com a meta-análise de Petti, onde são referidos valores de prevalência que variaram entre 0,50% e 3,46% para estudos feitos em amostras maiores do que 1.000 indivíduos (Petti, 2003; Zhang et al., 2023).

Em Portugal, numa avaliação anterior é referida uma prevalência numa amostra de 9595

pacientes, de 1,8% (Cardoso, 2018). Quando comparado com os resultados de estudos publicados em populações passíveis de ser comparáveis à população Portuguesa, podemos afirmar que os resultados são próximos. Num estudo em Espanha é referido um valor de prevalência LO de 1,6 % (Garcia-Pola et al., 2002), enquanto a taxa referida em Itália foi de 1,46% (Pentenero et al., 2008) e numa população Brasileira foi de 2,3% (AM Ferreira et al., 2016).

O valor de 2% do presente estudo representa um valor intermédio quando comparado com outros estudos realizados no ocidente, por exemplo na Suécia foram referidos valores entre 0,4% (Robledo-Sierra et al., 2013) e 3,6% (Axell, 1987), enquanto na Alemanha a prevalência variou de 0,9% (Reichart ohn, 2008) até 6,2% (Reichart, 2000). Na Eslovênia, a taxa referida foi 2,3% (ova - avi Skaleri , 2000) e na Turquia 2,2% (Cebeci et al., 2009). Nos Estados Unidos da América, num estudo avaliando mais de 16000 pacientes, a taxa de prevalência de LO foi de 0,42%, uma das mais baixas descritas para o mundo ocidental (Scheifele et al., 2003).

As taxas de prevalência de leucoplasia na Ásia variam entre 1,7% e 1,8%. Em estudos na Tail ndia (kthanasupkul et al., 2007) e 0,22% na China (Feng et al., 2014). Esta variabilidade pode depender das diferenças na amostra escolhida, de aspetos genéticos e condições locais, por exemplo taxas mais elevadas podem ser explicadas pelo fato de uma percentagem significativa da população apresentar o hábito de fumar.

Estudos em Portugal, avaliando resultados de biópsias, mostram um valor de incidência de LO de 2,3% (Monteiro, Albuquerque, et al., 2017), sendo a LO neste estudo a lesão mais prevalente entre o subgrupo das situações potencialmente malignas (46,6%). Num estudo mais recente por de Almeida et al. é referida uma incidência de 9,7%, onde foi também observada a LO como a LPM mais frequente (48,7%) (de Almeida et al., 2022). Enquanto numa publicação recente sobre a prevalência da leucoplasia oral entre os utentes duma Clínica Universitária foi de 12.09% (Aldagistani, 2022). Numa avaliação das biópsias realizadas numa clínica universitária na Galiza o diagnóstico de LO foi de 15,5% do total da amostra, sendo a lesão mais predominante do subgrupo de patologias da mucosa (40.8%) (Sixto-Requeijo et al., 2012). Os valores de prevalência LO encontrados na avaliação de grupos de doentes que tiveram necessidade de realizar biópsia, pois apresentavam uma situação clínica que justificou a realização do exame

complementar e, portanto, podem ser referidos como estudos de “população específica”, podem ser tendencialmente mais elevados do que num estudo de base clínica.

### **Idade**

Quando consideramos a idade no momento do diagnóstico, na amostra, a idade do diagnóstico da lesão variou entre os 35 e os 84 anos, verificando-se uma média de idade de 63 anos. Verificou-se que a idade de diagnóstico na faixa etária 44 anos representa 16% (n9), na faixa etária 45 -64 anos representa 35% (n20), na faixa etária 65 -84 anos representa 46% (n26) e não existiram pessoas cuja idade de diagnóstico correspondia à faixa etária 85 anos (em 2 casos não existia registo da idade no momento do diagnóstico).

O presente estudo mostrou que a prevalência é comparável a outros estudos relevantes. Quando analisamos a literatura, além de este parâmetro não ser aprofundado na maioria dos estudos, existe uma grande heterogeneidade na forma como são divididos os subgrupos, por exemplo na meta-análise realizada por Zhang et al., onde foram avaliados 69 estudos, os dados de subgrupos etários foram diversos, alguns usaram a divisão de cinco anos como linha divisória, outros usaram o valor de dez anos, enquanto cinco estudos dividiram a população entre maiores e menores de 60 anos enquanto outros não fornecem dados concretos, sendo reportado apenas que os pacientes com mais de 60 anos representaram 28,53% dos casos de LO em estudos populacionais (Zhang et al., 2023).

Em Portugal o estudo clínico de Cardoso (Cardoso, 2018), a prevalência foi de 71,4% na faixa acima dos 65 anos e em Espanha (García-Pola et al., 2002) a prevalência de lesões da mucosa oral numa população clínica, dividida em três faixas etárias, foi a seguinte: 34,8% no grupo de 60 a 64 anos, 31,6% no grupo de 65 a 69 anos e 33,7% no grupo 70 anos.

A baixa prevalência verificada no grupo acima dos 85 anos (0%) está em linha com o referido com diversos estudos que indicam que a LO é diagnosticada com significativamente mais frequência em grupos com idades entre 60 e 70 anos e que as taxas de prevalência encontradas na população mais idosa são menores (Radwan-Oczko et al., 2022 Reichart, 2000). Algumas hipóteses são referidas para este facto como, por exemplo, a alteração dos hábitos devido a vários motivos, como problemas médicos relacionados à idade.

Quando avaliada a prevalência de LO por subgrupo etário de idade no momento do diagnóstico, verificou-se que na faixa etária 44 anos a prevalência de LO corresponde a 16% do total de casos, na faixa etária 45-64 anos corresponde a 35%, na faixa etária 65-84 anos representa 46% e não se verificando casos acima dos 85 anos. Considerando a incidência como o número de novos diagnósticos e a prevalência como o número de casos existentes, pode ser inferido que a incidência tende a aumentar com a idade, diminuindo a partir dos de 85 anos. Esta assunção é apenas hipotética, pois não existem estudos de incidência para o surgimento de lesões potencialmente malignas da mucosa oral, embora existam estudos avaliando a transformação maligna da LO. Sendo a leucoplasia oral a lesão pré-maligna mais comum em idosos, parece indicada a realização de estudos futuros quantificando a incidência e os fatores de risco para esta condição (Sri et al., 2023).

### **Gênero**

Verificou-se uma prevalência de casos de LO do gênero feminino de 54% (n31) e do gênero masculino de 46% (n26). Na população do gênero feminino (n 31), não se verificou nenhum diagnóstico na faixa etária igual ou superior aos 85 anos, sendo que na faixa etária dos 84-65 anos correspondeu a 35% (n11), na faixa etária dos 64 -45 anos correspondeu a 39% (n12) e na faixa etária igual ou inferior aos 44 anos foi observado um valor de 26% (n8), enquanto na amostra do gênero masculino (n26), não se verificou nenhum diagnóstico na faixa etária igual ou superior os 85 anos, na faixa etária 84-65 anos correspondeu a 58% (n15), na faixa etária dos 64 -45 anos correspondeu a 27% (n7) e na faixa etária igual ou inferior aos 44 anos foi observado um valor de 28% (n2), sendo que no grupo de gênero masculino existiram 2 pessoas sem idade de diagnóstico (8%). A diferença entre gêneros nas idades abaixo dos 45 anos é estatisticamente significativa (p0.05).

A distribuição da amostra por gênero corresponde a 1716 pacientes do gênero feminino e 878 pacientes do gênero masculino, pelo que quando enquadrarmos os resultados obtidos na magnitude da amostra verificamos que a taxa de prevalência no grupo de gênero feminino foi de 1,8% e no grupo de gênero masculino foi de 2,9%. Este valor está de acordo com o referido na literatura internacional, onde se refere que em estudos clínicos, a média de prevalência global estimada para homens foi de 2,29% (0,88 - 4,31%) e para mulheres foi de 1,27% (0,55 – 2,26%), com diferenças estatísticas em a heterogeneidade intergrupos (P 0,05). A prevalência estimada agrupada em homens foi maior do que em

mulheres, com diferenças estatisticamente significativas em estudos clínicos, embora outros estudos refiram que, apesar de o género masculino ser mais afectado em alguns países, essa diferença não é tão evidente no caso no mundo ocidental (Zhang et al., 2023).

### **Localização**

A OMS refere que embora uma maior transformação maligna tenha sido relatada para lesões de LO nas margens ventral e lateral da língua e no assoalho da boca, outros autores não encontraram qualquer predileção por local para transformação maligna, mas parece seguro afirmar que o registo da localização da lesão pode ser relevante para efeitos de seguimento do paciente e da avaliação deste conjunto de dados em futuros estudos clínicos (Schepman et al., 1998).

Na amostra estudada a localização das lesões foi descrita em diferentes locais da cavidade oral. Foram observadas 49% (n28) das lesões na língua, 25% (n14) no palato, 19% (n11) no rebordo alveolar e 7% (n4) das lesões foram encontradas na mucosa jugal . A diferença entre a localização língua e as restantes localizações é estatisticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Em duas revisões bibliográficas, é referido que a língua, principalmente o seu bordo lateral, é o local anatómico mais acometido, achado que está de acordo com o presente estudo (Liu et al., 2011).



Figura 6 - Leucoplasia oral no bordo da língua (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

## **Biópsia**

As lesões brancas orais são em geral de fácil diagnóstico clínico, mas em muitos casos não dispensam comprovação histopatológica por várias razões. Uma delas é porque uma das mais frequentes, a leucoplasia, é potencialmente maligna, dando origem em 5-25% dos casos ao carcinoma escamoso (Holmstrup et al., 2007). Por exemplo, num estudo realizado por Coimbra et al., em 26 diagnósticos clínicos de líquen plano, 2 eram histologicamente leucoplasias (7,7%), enquanto em 14 diagnósticos clínicos de leucoplasia, 2 diagnósticos laboratoriais foram de líquen plano (14,4%). Os consideráveis índices de discrepância demonstrados entre o diagnóstico clínico e histológico em portadores de lesões brancas da mucosa oral aconselham biópsia seguida de exame histopatológico nas lesões brancas de diagnóstico duvidoso (Coimbra et al., 2013).

Num estudo realizado na Malásia, um total de 115 pacientes foram diagnosticados clinicamente com leucoplasia oral e o exame histopatológico confirmou o diagnóstico clínico em 88 dos casos. A concordância diagnóstica foi, portanto, de 76,52% com índice de discrepância de 23,48% e são reportados diagnósticos totalmente não relacionados em 19 casos. Assim sendo o exame clínico por si só pode considerado insuficiente para estabelecer o diagnóstico seguro de leucoplasia, além disso, algumas leucoplasias podem estar associadas a alterações displásicas que aumentam a probabilidade de transformação maligna, motivo pelo que embora tenha havido um grande progresso no desenvolvimento de métodos diagnósticos, a biópsia e o exame histopatológico ainda são considerados o padrão para a confirmação da LO (Mutalik, 2014).

Neste estudo foram realizadas biópsias em 84% dos casos diagnosticados com o diagnóstico clínico de Leucoplasia Oral (n48). Todos os resultados histopatológicos foram de acordo com o diagnóstico clínico de LO, sendo que destes 48 casos biopsados, 23 lesões apresentaram displasia (ligeira, moderada ou grave) (48%). A quantidade de biópsias realizadas é relevante, pois quando analisada a literatura internacional, verifica-se um número geralmente menor de biópsias realizadas, por exemplo na meta-análise realizada por Zhang et al., dos 12 estudos de base clínica avaliados, em apenas em 5 foram realizadas biópsias e foi verificado que tanto em estudos de base populacional como em estudos de base clínica, a prevalência agrupada foi menor em estudos onde foram realizadas biópsias, enquanto a heterogeneidade entre subgrupos não mostrou diferença significativa ( $P < 0,05$ ) (Zhang et al., 2023).

É importante considerar a conclusão do artigo de Mutalik et al., quando refere que o quadro clínico das lesões de leucoplasia pode ser bastante enganador, pelo que uma biópsia na consulta inicial é recomendada (Mutalik, 2014). Uma biópsia precoce forneceria, além de uma confirmação diagnóstica, informações muito úteis sobre a gravidade clínica dessas lesões, sendo que um atraso na realização da biópsia poderia significar ignorar uma lesão maligna ou uma lesão displásica. Segundo a recente avaliação de Pentenero et al., esta recomendação parece ser seguida nos centros de referência Europeus, pois refere que ao se depararem com uma lesão mucosa clinicamente compatível com LO, os entrevistados realizaram coleta de tecido em 83% dos casos para obter um diagnóstico histopatológico, valor em linha com o obtido na amostra avaliada neste estudo (84%) (Pentenero et al., 2008).

### **Fatores de risco**

É sabido que risco de leucoplasia oral é 4 a 6 vezes mais frequentes em fumadores do que em não fumadores, devido ao facto de promover alterações citomorfométricas epitélio oral, transformando-o de normal para a displásico (Patel et al., 2020). Na amostra estudada foram relatados 10 casos (18%) de pacientes com hábitos tabágicos, sendo este valor significativamente menor do que o referido na generalidade da literatura. Dados do último Inquérito Nacional de Saúde, em 2019, revelam que 16,8% da população residente em Portugal continental com 15 ou mais anos era fumadora, pelo que seria de esperar que o valor registado na amostra fosse muito superior, assim sendo valor de fumadores no estudo (18%) deve ser considerado sem fiabilidade e resultante dum incompleto registo clínico. Também é conhecida a relação entre a ingestão de álcool e o aumento de risco de LO (OR 0,22). Na amostra avaliada, neste estudo, não foi referido o consumo de álcool, pelo que seguindo a mesma linha de raciocínio anterior e sabendo que em Portugal, segundo as estimativas do *WHO Global Information System on Alcohol and Health* (GISAH), o consumo de álcool per capita (15 anos) era de 12,1 litros de álcool puro por ano, esta análise não pode ser considerada.

Esta falha na informação recolhida permite lembrar a importância de existir um adequado registo dos dados, onde constem tudo o relevante relacionado ao histórico da doença atual, ao exame clínico, aos exames complementares, ao diagnóstico, ao tratamento realizado e ao prognóstico. O conhecimento profundo de registos é essencial para o médico

dentista, pois não só tem aplicação clínica e forense, mas também tem implicação jurídica e na investigação clínica. A necessidade de registos eletrónicos específicos para a Medicina Dentária está bem estabelecida, fornecendo acesso a informações mais precisas, completas e atualizadas do paciente. Esses dados permitiriam aos médicos tomar melhores decisões e comunicar com outros prestadores de cuidados de saúde, melhorando os resultados e a utilização de recursos.

### **Tratamento**

Procedeu-se à exérese total da lesão em 44 casos dos 48 confirmados histologicamente como leucoplasias orais (92%). Esta atuação terapêutica está de acordo com a prática clínica referida na literatura.

O principal objetivo do tratamento das LPM é prevenir displasia ( e a sua evolução) ou carcinoma. A maioria das evidências sobre o tratamento da LO baseia-se em dados observacionais e retrospectivos e ainda não estão disponíveis ensaios clínicos randomizados de boa qualidade, que incluam uma comparação to tratamento estudado *versus* “sem tratamento” ou *versus* placebo, nem foi avaliada a cessação de fatores de risco, como o tabagismo. Como resultado, não existem diretrizes universalmente acordadas sobre a gestão das LPM, incluindo a LO.

Apesar da vasta literatura que investiga biomarcadores para a progressão de LO para malignidade, os Médicos Dentistas ainda dependem do estado de displasia epitelial para determinar as abordagens de tratamento. Nenhum outro método entrou na prática clínica de rotina ainda. Este facto foi referido num estudo de 2001, quando reporta o significativo aumento no número de biópsias a partir de 1985, sugerindo uma mudança de paradigma na prática clínica, com maior recurso ao uso da biópsia como ferramenta de diagnóstico (Cowan et al., 2001).

Embora a remoção cirúrgica da lesão seja a primeira escolha no tratamento da leucoplasia oral pela maioria dos especialistas, a hipótese de que a remoção de lesões orais potencialmente malignas poderia prevenir o aparecimento de cancro oral permanece não comprovada devido à insuficiência de evidências disponíveis.

No entanto, sugeriram que mesmo que a biópsia excisional da leucoplasia não seja eficaz como intervenção de prevenção primária (ou seja, para prevenir a transformação maligna), pode ter um papel como intervenção de prevenção secundária (ou seja, para detectar lesões muito graves não detectadas por uma biópsia incisinal) (Lodi et al., 2006).

Muitas modalidades de tratamentos cirúrgicos têm sido sugeridas, incluindo o uso de novas tecnologias, como os lasers. No entanto, os estudos não conseguiram demonstrar evidências da vantagem de uma modalidade de tratamento sobre outra. Isto pode estar relacionado ao facto de que a maioria dos estudos que analisam a eficácia dessas modalidades de tratamento são estudos de séries de casos, a maioria deles sem comparação com a cirurgia tradicional.

Monteiro, et al., refere que diferentes tipos de lasers, sobretudo o laser Er: AG, podem ser um método eficiente para eliminar a leucoplasia oral em comparação ao bisturi tradicional com as vantagens intrínsecas dos lasers (Monteiro et al., 2017).

A evidência disponível sobre intervenções médicas e complementares para o tratamento de LO é muito limitada. Atualmente não existe evidência de um tratamento que seja eficaz na prevenção do desenvolvimento do cancro oral.

## VI. CONCLUSÃO

Este estudo de base clínica revelou uma prevalência de casos de leucoplasia de 2% na amostra estudada, enquadrando-se com o índice de prevalência global referido na literatura. Neste estudo a situação foi mais prevalente no género masculino (2,91%), mais frequentemente diagnosticada na faixa etária dos 65 aos 84 (46%), localizada sobretudo na língua (49%), tendo sido realizada biópsia em 84% dos casos com o diagnóstico clínico de LO e foi realizada a exérese total da lesão em 44 casos confirmados histologicamente (92%). Valores em linha com o referido nos diversos estudos internacionais avaliados.

Da revisão de literatura efectuada, como complemento deste estudo sobre leucoplasias numa população de doentes portugueses, constata-se que cada vez mais autores defendem que umas grandes proporções de lesões de cancro oral são precedidas de lesões pré malignas, sobretudo as leucoplasias.

Este facto torna ainda mais importante diagnosticar precocemente estas lesões pelos seus aspectos clínicos característicos e descritos anteriormente e confirmar o diagnóstico clínico de leucoplasia através de exame histológico.

A literatura reconhece diversos aspectos importantes, entre os quais, o reconhecimento precoce de leucoplasias, todavia os médicos dentistas não fazem a pesquisa de LPM por rotina nos seus pacientes, não fazem o respectivo exame histológico nem a sua remoção cirúrgica e não aconselham devidamente os seus doentes para o controlo do uso de tabaco e álcool.

Na nossa prática clínica há múltiplas oportunidades para identificar casos de lesões orais potencialmente malignas que podem preceder o desenvolvimento de cancros orais, particularmente lesões orais brancas. Mesmo admitindo que a maioria destas lesões são benignas e correspondem a queratoses friccionais, as leucoplasias devem ser reconhecidas, diagnosticadas clínica e histologicamente e tratadas de forma diferente das outras lesões brancas.

Não há consenso na literatura (ou recomendações “guidelines”) sobre o tratamento mais indicado de uma leucoplasia num caso cujo diagnóstico mostra “hiperqueratose sem displasia”, mas é consensual que lesões displásicas devem ser excisadas com margens sem lesão e que leucoplasias sem displasia podem ser lesões precoces e devem ser tratadas como potencialmente malignas.

A maioria dos investigadores nesta área das LPM defende que são necessários mais estudos prospectivos, multicêntricos e sequenciamento genómico para compreender melhor a história natural das LPM e identificar potenciais biomarcadores para diagnóstico precoce e potencial de transformação maligna.

## VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A , E.-N., C, C., R, G., T, T., P , S. (2020). WHO Classification of Head and Neck Tumours. In *publications.iarc.fr*. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>
- Aldagistani, A. (2022, July 15). *Lesões leucoplásicas nos utentes da Clínica Dentária Universitária: um estudo retrospectivo de 17 anos*. Repositorio.ucp.pt. <https://repositorio.ucp.pt/handle/10400.1438564>
- André, C. (2021). *Biópsias Oraís numa População Portuguesa: Estudo clinicopatológico dos últimos 20 anos numa clínica universitária*. Universidade de Lisboa. <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451501521C1%C3%A1udiaAlmeidaDM20202021.pdf>
- Anura, A. (2014). Traumatic oral mucosal lesions: a mini review and clinical update. *Oral Health and Dental Management*, 13(2), 254–259. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24984629>
- Axell, T. (1987). Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20 333 adult Swedish people. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 15(1), 46–51. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1987.tb00479.x>
- Bánóczy, ., Gintner, Z., Dombi, C. (2001). Effect of smoking on the development of oral leukoplakia. *Fogorvosi Szemle*, 94(3), 91–96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11480242>
- Barnes, L., Eveson, ., Reichart, P., Sidransky, D. (2005). *World Health Organization Classification of Tumours*. <https://screening.iarc.fr/doc/BB9.pdf>
- Baruchin, A. M., Lustig, . P., Nahlieli, O., Neder, A. (1991). Burns of the oral mucosa. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 19(2), 94–96. [https://doi.org/10.1016/s1010-5182\(05\)80615-8](https://doi.org/10.1016/s1010-5182(05)80615-8)

- Betz, S. . (2019). HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. *Head and Neck Pathology*, 13(1), 80–90. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01003-7>
- Brouns, ER., Baart, A., Bloemena, E., aragozogu, H., van der Waal, I. (2013). The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: Definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, e19–e26. <https://doi.org/10.4317/medoral.18756>
- Bui, T., oung, . W., Frausto, R. F., Markello, T. C., Glasgow, B. ., Aldave, A. . (2014). Hereditary Benign Intraepithelial Dyskeratosis: Report of a Case and Re-examination of the Evidence for Locus Heterogeneity. *Ophthalmic Genetics*, 1–5. <https://doi.org/10.3109/13816810.2014.889169>
- Cam, ., Santoro, A., Lee, . B. (2012). Oral frictional hyperkeratosis (morsicatio buccarum): an entity to be considered in the differential diagnosis of white oral mucosal lesions. *Skinmed*, 10(2), 114–115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22545331>
- Canaan, T. ., Meehan, S. C. (2005). Variations of structure and appearance of the oral mucosa. *Dental Clinics of North America*, 49(1), 1–14, vii. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2004.07.002>
- Cardoso, I. (2018). *Prevalência de lesões da mucosa oral numa população idosa da região norte de Portugal*. <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/129909/2/428195.pdf>
- Carrard, V., van der Waal, I. (2017). A clinical diagnosis of oral leukoplakia A guide for dentists. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*. <https://doi.org/10.4317/medoral.22292>
- Chaturvedi, A. ., Udaltsova, N., Engels, E. A., atzel, . A., anik, E. L., atki, H. A., Lingen, M. W., Silverberg, M. . (2019). Oral Leukoplakia and Risk of Progression to Oral Cancer: A Population-Based Cohort Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 112(10), 1047–1054. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz238>
- Chiesa, F., Tradati, N., Grigolato, R., Boracchi, P., Biganzoli, E., Crose, N., Cavadini, E., Formelli, F., Costa, L., Giardini, R., Zurrada, S., Costa, A., De Palo, G., Veronesi, U.

- (2005). Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: long-term results. *International Journal of Cancer*, 115(4), 625–629. <https://doi.org/10.1002/ijc.20923>
- Coimbra, F., Nunes, I., Pereira-Lopes, O., Felino, A. (2013). Correlação entre diagnóstico clínico e patológico das lesões brancas da cavidade oral. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária E Cirurgia Maxilofacial*, 54(3), 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2013.04.002>
- Cowan, C. G., Gregg, T. A., Napier, S. S., Mcenna, S. M., Lee, F. (2001). Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: a 20-year population-based perspective of malignant transformation. *Oral Diseases*, 7(1), 18–24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11354915>
- da Silva Santos, P. S., Mannarino, F., Lellis, R. F., Osório, L. H. (2010). Oral manifestations of pachyonychia congenita. *Dermatology Online Journal*, 16(10), 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21062597>
- de Almeida, C. G., Freitas, F., Francisco, H., Marques, A., Caramês, . (2022). Oral biopsies in a Portuguese population: A 20-year clinicopathological study in a university clinic. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 14(12), e1024–e1031. <https://doi.org/10.4317/jced.59688>
- Deliverska, E. G., Petkova, M. (2017). MANAGEMENT OF ORAL LEUKOPLAKIA - ANALYSIS OF THE LITERATURE. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 23(1), 1495–1504. <https://doi.org/10.5272/jimab.2017231.1495>
- Dietrich, T., Reichart, P. A., Scheifele, C. (2004). Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncology*, 40(2), 158–163. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(03\)00145-3](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(03)00145-3)

- dos Santos, R. B., Matz, J. (2009). Nicotinic stomatitis: positive correlation with heat in maté tea drinks and smoking. *Quintessence International (Berlin, Germany: 1985)*, 40(7), 537–540. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19626226>
- Elfatoiki, F. zahra, Capatas, S., Skali, H. D., Hali, F., Attar, H., Chiheb, S. (2020). Oral White Sponge Nevus: An Exceptional Differential Diagnosis in Childhood. *Case Reports in Dermatological Medicine*, 2020, e9296768. <https://doi.org/10.1155/20209296768>
- Esteva, A., Ruparel, B., Novoa, R. A., Oro, J., Swetter, S. M., Blau, H. M., Thrun, S. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 542(7639), 115–118. <https://doi.org/10.1038/nature21056>
- Eversole, L. R., Eversole, G. M., Popciak, J. (2000). Sanguinaria-associated oral leukoplakia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 89(4), 455–464. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(00\)70125-9](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(00)70125-9)
- Farenzena, J. P., Vieira, R. R., Carli, J. P., Silva, S. O., Linden, M. S. S., Trentin, M. S., Carli, B. M. G. (2012). Leucoplasia Bucal – Levantamento Epidemiológico dos Casos Encontrados no Serviço de Diagnóstico Histopatológico do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Passo Fundo. *Odonto*, 20(40), 57–66. <https://doi.org/10.15603/2176-1000odonto.v20n40p57-66>
- Feng, J., Zhou, Z., Shen, X., Wang, J., Shi, L., Wang, J., Hu, J., Sun, H., Liu, W. (2014). Prevalence and distribution of oral mucosal lesions: a cross-sectional study in Shanghai, China. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 44(7), 490–494. <https://doi.org/10.1111/jop.12264>
- Ferreira, A., de Souza Lucena, E., de Oliveira, T., da Silveira, É., de Oliveira, P., de Lima, J. (2016). Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. *Oral Diseases*, 22(6), 536–542. <https://doi.org/10.1111/odi.12488>
- Fontoura Nogueira da Cruz, M. C., Farah Garcia, J. G., Athayde Silva Braga, V., Ferreira Lopes, F., Amaral Pereira, A. L. (2009). Lesões brancas da cavidade oral - uma abordagem

estomatológica. *Revista Da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre*, 50(1), 5–8.  
https: doi.org10.224562177 -0018.2451

García-Ríos, P., Pecci-Lloret, M. P., Oate -Sánchez, R. E. (2022). Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 11910.  
https: doi.org10.3390ijerph191911910

Giannetti, L., Dello Diago, A. M., Spinas, E. (2018). Oral Lichen planus. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 32(2), 391–395. https: pub-med.ncbi.nlm.nih.gov29685024

Gnananandar, G., Rajesh, E., Babu, Na., rupaa, . (2015). Genodermatoses. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(5), 205. https: doi.org10.41030975 -7406.155903

Guimarães, letícia, Sílvia Regina Rogatto, Ricardo Santiago Gomez, Carolina Cavaliéri Gomes. (2020). The genetic basis of oral leukoplakia and its key role in understanding oral carcinogenesis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 50(7), 632–638.  
https: doi.org10.1111jop.13140

Holmstrup, P., Vedtofte, P., Reibel, ., Stoltze, . (2007). Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(5), 262–266.  
https: doi.org10.1111j.1600 -0714.2007.00513.x

Huber, M. A. (2010). White oral lesions, actinic cheilitis, and leukoplakia: confusions in terminology and definition: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 28(3), 262–268.  
https: doi.org10.1016j.clindermatol.2009.06.011

Ioanina, P., Serban, T., Lelia, M. (2013). Treatment Approach of Oral Leukoplakia. Review of Literature. *Medical Connections*, 27(32013). https: doi.org10.33311med-con.2013.27.3.8

- ones, ., Jordan, R. (2015). White lesions in the oral cavity: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 34(4), 161–170. <https://doi.org/10.12788j.sder.2015.0180>
- laisiri, A., Iamaroon, A., Neff, A., Pitak-Arnноп, P. (2019). Oral lichenoid lesion related to dental amalgam: A case report. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 120(6), 591–594. <https://doi.org/10.1016j.jormas.2019.01.006>
- oruyucu, M., Barlak, P., Seymen, F. (2014). Oral and dental findings of dyskeratosis congenita. *Case Reports in Dentistry*, 2014, 454128. <https://doi.org/10.11552014454128>
- ova - avi, M., Skalari, U. (2000). The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 29(7), 331–335. <https://doi.org/10.1034j.1600-0714.2000.290707.x>
- ramer, I. R., Lucas, R. B., Pindborg, ., Sobin, L. H. (1978). Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 46(4), 518–539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/280847>
- Lapthanasupkul, P., Poomsawat, S., Punyasingh, . (2007). A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence International (Berlin, Germany: 1985)*, 38(8), e448-455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17823667>
- Lemos, T., Rodrigues, C., oão Da Costa, L., Carmeli, M., Sampaio, C., Gonzaga, F. (2000). *Pesqui Odontol Bras v. 14, n. 4* [https://www.scielo.br/j/poba/zh7LtTBgfhm53Q\\_bkcqPVMc\\_formatpdflangpt](https://www.scielo.br/j/poba/zh7LtTBgfhm53Q_bkcqPVMc_formatpdflangpt)
- Liao, .-H., Chou, W.-, Chang, C.-W., Lin, M.-C., Wang, C.-P., Lou, P.-, Chen, T.-C. (2023). Chemoprevention of oral cancer: A review and future perspectives. *Head & Neck*, 45(4), 1045–1059. <https://doi.org/10.1002/hed.27301>
- Liu, W., Bao, Z.-X., Shi, L.-, Tang, G.-, Zhou, Z.-T. (2011). Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: clinicopathological risk factors and outcome analysis in a

retrospective cohort of 138 cases. *Histopathology*, 59(4), 733–740.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03938.x>

Lodi, G., Sardella, A., Bez, C., Federica Demarosi, Carrassi, A. (2006). Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd001829.pub3>

Macigo, F., Gathece, L., Guthua, S., Njeru, E., Wagaiyu, E., Mulli, T. (2006). Oral hygiene practices and risk of oral leukoplakia. *East African Medical Journal*, 83(4).  
<https://doi.org/10.4314/eamj.v83i4.9419>

Marangon únior, H., Souza, P. E. A., Soares, R. V., Gomez, R. S., Pereira, G. H. de M., Horta, M. C. R. (2016). Oral Lichen Sclerosus: A Rare Case Report and Review of the Literature. *Head and Neck Pathology*, 11(2), 212–218. <https://doi.org/10.1007/s12105-016-0766-x>

Meddeb, M., Chokri, A., Hammedi, F., Masmoudi, ., Hentati, H., Selmi, . (2021). Oral leukoplakia: risk of malignant transformation and the importance of surgical excision. *International Dental Journal of Student's Research*, 4(3), 123–127.  
<https://www.idjsronline.com/article-details/2736>

Meisel, P., Dau, M., Smnig, W., Holtfreter, B., Houshmand, M., Nauck, M., ocher, T. (2010). Association Between Glycemia, Serum Lipoproteins, and the Risk of Oral Leukoplakia. *Diabetes Care*, 33(6), 1230–1232. <https://doi.org/10.2337/dc09-1262>

Mohammed, F., Fairozekhan, A. T. (2019, June 5). *Oral Leukoplakia*. Nih.gov StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NB442013>

Monteiro, L. S., Albuquerque, R., Paiva, A., de la Pea -Moral, ., Amaral, . B., Lopes, C. A. (2017). A comparative analysis of oral and maxillofacial pathology over a 16-year period, in the north of Portugal. *International Dental Journal*, 67(1), 38–45.  
<https://doi.org/10.1111/idj.12258>

Monteiro, L., Barbieri, C., Warnakulasuriya, S., Martins, M., Salazar, F., Pacheco, ., Vescovi, P., Meleti, M. (2017). Type of surgical treatment and recurrence of oral leukoplakia:

A retrospective clinical study. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 22. <https://doi.org/10.4317/medoral.21645>

Mujica, V., Rivera, H., Carrero, M. (2008). Prevalence of oral soft tissue lesions in an elderly venezuelan population. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 13(5), E270-274. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18449108>

Miller, S. (2019). Frictional leukoerythroplasia, Contact leukoerythroplasia and Smokeless Tobacco leukoerythroplasia: Features of Reactive White Lesions of the Oral Mucosa. *Head and Neck Pathology*, 13(1), 16–24. <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0986-3>

Munn, Z., Moola, S., Li, S., Riitano, D., Tufanaru, C. (2015). Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 13(3), 147–153. <https://doi.org/10.1097/xe.0000000000000054>

Muse, M. E., Crane, S. (2020). *Actinic Cheilitis*. PubMed StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NB551553>

Mutalik, S. (2014). Oral Leukoplakia – Is Biopsy at the Initial Appointment a Must *JOURNAL of CLINICAL and DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/jcdr.20148717.4659>

Nagarajan, A., Masthan, M., Sankar, L., Narayanasamy, A., Elumalai, R. (2015). Oral manifestations of vitiligo. *Indian Journal of Dermatology*, 60(1), 103. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.147844>

Neville, B. W., Al, E. (2009). *Patologia oral e maxilofacial* (pp. 388–398, 410–423). Elsevier.

*ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS BARÓMETRO DA SAÚDE ORAL 4ª EDIÇÃO | PORTUGAL 2018*. (2019). <https://www.omd.pt/content/uploads/201901/barometro-saude-oral-2019.pdf>

- Palmerín-Donoso, A., Cantero-Macedo, A. M., Tejero-Mas, M. (2020). Leucoplasia oral. *Atencion Primaria*, 52(1), 59–60. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.02.008>
- Parise unior, O. (2000). Cncer de boca: aspectos básicos e terapêuticos. *Câncer de Boca: Aspectos Básicos E Terapêuticos*, 256–25. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-298341>
- Parlatescu, I., Gheorghe, C., Coculescu, E., Tovar, S. (2014). Oral leukoplakia - an update. *Maedica*, 9(1), 88–93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25553134>
- Patel, U., Shah, R., Patel, A., Shah, S., Patel, D., Patel, A. (2020). Effect of tobacco in human oral leukoplakia: a cytomorphometric analysis. *Medicine and Pharmacy Reports*. <https://doi.org/10.15386mpr-1439>
- Patrício, . (2011). *EVOLUÇÃO DAS LESÕES PRÉMALIGNAS ORAIS: ORIENTAÇÕES PARA OS MÉDICOS DENTISTAS*.
- Pedra, E., yria, D., Spyrides, S., Silva, A., Mnica, L., Rocha, Carvalho Da Fonseca, E., Dias, E. (2001). *Pesqui Odontol Bras* v. 15(2), 104–111. <https://www.scielo.br/j/poba/4tWBWTvFNMNhTqtq/79fnF/formatpdf/langpt>
- Pentenero, M., Broccoletti, R., Carbone, M., Conrotto, D., Gandolfo, S. (2008). The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Diseases*, 14(4), 356–366. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01391.x>
- Petti, S. (2003). Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncology*, 39(8), 770–780. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(03\)00102-7](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(03)00102-7)
- Radwan-Oczko, M., Bandosz, ., Rojek, Z., Owczarek-Drabiska, . E. (2022). Clinical Study of Oral Mucosal Lesions in the Elderly Prevalence and Distribution. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 2853. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052853>

- Raj, G., Raj, M. (2022). *Oral Lichen Planus*. PubMed StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NB578201>
- Reibel, . (2003). Prognosis of Oral Pre-malignant Lesions: Significance of Clinical, Histopathological, and Molecular Biological Characteristics. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(1), 47–62. <https://doi.org/10.1177/154411130301400105>
- Reichart, P. A. (2000). Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 28(5), 390–398. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2000.028005390.x>
- Reichart, P., ohn, H. (2008). Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. *Oral Diseases*, 2(4), 291–294. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.1996.tb00240.x>
- Riordain, R. N., McCreary, C. (2010). The use of quality of life measures in oral medicine: a review of the literature. *Oral Diseases*, 16(5), 419–430. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01647.x>
- Riordain, R. N., Meaney, S., McCreary, C. (2010). Impact of chronic oral mucosal disease on daily life: preliminary observations from a qualitative study. *Oral Diseases*, 17(3), 265–269. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01734.x>
- Robledo-Sierra, ., Mattsson, U., Svedensten, T., ontell, M. (2013). The morbidity of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, e766–e772. <https://doi.org/10.4317/medoral.19286>
- S. Bhopal, R. (2016). *Concepts of Epidemiology* (3rd ed.). Oxford University.
- Scheifele, C., Reichart, P. A., Dietrich, T. (2003). Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncology*, 39(6), 619–625. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(03\)00050-2](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(03)00050-2)
- Schepman, . P., van der Meij, E. H., Smeele, L. E., van der Waal, I. (1998). 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(4), 270–275. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9813722>

Schiødt, M., Larsen, V., Bessermann, M. (1980). Oral findings in glassblowers. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 8(4), 195–200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1980.tb01285.x>

Schwartz, R., Bridges, T., Butani, A., Ehrlich, A. (2008). Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(5), 606–615. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02579.x>

Scully, C. (2011). Oral cancer aetiopathogenesis past, present and future aspects. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 16(3), e306–e311. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e306>

Shareef, S., Ettefagh, L. (2022). *Geographic Tongue*. PubMed StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NB554466>

Siegel, R. L., Miller, D., Fuchs, H. E., Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

Sixto-Requeijo, R., Diniz-Freitas, M., Torreira-Lorenzo, C., Garcia-Garcia, A., Gandara-Rey, M. (2012). An analysis of oral biopsies extracted from 1995 to 2009, in an oral medicine and surgery unit in Galicia (Spain). *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, e16–e22. <https://doi.org/10.4317/medoral.17143>

Smith, M. H., Vargo, R., Bilodeau, E. A., Anderson, M., Trzcinska, A., Canterbury, C. R., Fantasia, E., Rawal, B. (2021). Oral Manifestations of Syphilis: a Review of the Clinical and Histopathologic Characteristics of a Reemerging Entity with Report of 19 New Cases. *Head and Neck Pathology*, 15(3), 787–795. <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01283-4>

- Sreedevi Dharman, Muthukrishnan Arvind. (2016). *Darier's disease - Oral, general and histopathological features in a 7 year old child*. 34(2), 177–177. <https://doi.org/10.4103/0970-4388.180449>
- Sri, B., Supriya, A. N., Manyam, R., Pasupuleti, S., Ramesh, T., Ramesh, M. V. (2023). Prevalence of Oral Mucosal Lesions among Geriatric Patients: A Cross-sectional Study. *World Journal of Dentistry*, 14(4), 340–345. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10015-2214>
- Srivastava, V. (2014). To Study the Prevalence of Premalignancies in Teenagers having Betel, Gutkha, Chai, Tobacco Chewing, Beedi and Ganja Smoking Habit and Their Association with Social Class and Education Status. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 7(2), 86–92. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1243>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Taybos, G. (2003). Oral changes associated with tobacco use. *The American Journal of the Medical Sciences*, 326(4), 179–182. <https://doi.org/10.1097/00000441-200310000-00005>
- Taylor, M., Raja, A. (2020). *Oral Candidiasis (Thrush)*. PubMed StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NB545282>
- Tiziana Cantile, Coppola, N., Carlo, V., Russo, D., Bucci, P., Spagnuolo, G., Michele Davide Mignogna, Leuci, S. (2021). Oral Mucosa and Nails in Genodermatoses: A Diagnostic Challenge. *Journal of Clinical Medicine*, 10(22), 5404–5404. <https://doi.org/10.3390/jcm10225404>
- van der Waal, I. (2015). Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, e685–e692. <https://doi.org/10.4317/med-oral.21007>

- van der Waal, I. (2018). Historical perspective and nomenclature of potentially malignant or potentially premalignant oral epithelial lesions with emphasis on leukoplakia – some suggestions for modifications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 577–581. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.11.023>
- van der Waal, I., Axéll, T. (2002). Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncology*, 38(6), 521–526. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(01\)00125-7](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(01)00125-7)
- van der Waal, I., Schepman, P., van der Meij, E. H. (2000). A modified classification and staging system for oral leukoplakia. *Oral Oncology*, 36(3), 264–266. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(99\)00092-5](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(99)00092-5)
- Vivas, A. P. M., Migliari, D. A. (2015). Cinnamon-induced Oral Mucosal Contact Reaction. *The Open Dentistry Journal*, 9, 257–259. <https://doi.org/10.2174/1874210601509010257>
- Vlad, R., Panainte, I., Stoica, A., Monea, M. (2016). The Prevalence of Oral Leukoplakia: Results From a Romanian Medical Center. *European Scientific Journal, ESJ*, 12(27), 12. <https://doi.org/10.19044/esj.2016.v12n27p12>
- Wang, J.-H., Tail, J.-H., Wang, W.-C., Chen, C.-H., Yao, J.-H., Chen, J.-H., Chen, C.-H. (2014). Malignant transformation in 5071 southern Taiwanese patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *BMC Oral Health*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-99>
- Warnakulasuriya, S., Ariyawardana, A. (2015). Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(3), 155–166. <https://doi.org/10.1111/jop.12339>
- Warnakulasuriya, S., Ujan, O., AguirreUrizar, M., Bagan, V., GonzálezMoles, M. Á., Ferr, A. R., Lodi, G., Mello, F. W., Monteiro, L., Ogden, G. R., Sloan, P., Johnson, N. W. (2020). Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Diseases*, 8. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>

- Wils, L. ., Poell, . B., Brink, A., Evren, I., Brouns, E. R., de Visscher, . G. A. M., Bloemena, E., Brakenhoff, R. H. (2023). Elucidating the Genetic Landscape of Oral Leukoplakia to Predict Malignant Transformation. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 29(3), 602–613. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2210>
- Zavras, A. I., Douglass, C. W., oshipura, ., Wu, T., Laskaris, G., Petridou, E., Dokianakis, G., Segas, ., Lefantzis, D., Nomikos, P., Wang, . F., Diehl, S. R. (2001). Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender-specific risk profiles in the south of Greece. *Oral Oncology*, 37(1), 28–35. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(00\)00060-9](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(00)00060-9)
- Zegarelli, D. ., Silvers, D. N. (1994). Shedding oral mucosa. *Cutis*, 54(5), 323–326. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7835059>
- Zhang, C., Li, B., Zeng, X., Hu, X., Hua, H. (2023). The global prevalence of oral leukoplakia: a systematic review and meta-analysis from 1996 to 2022. *BMC Oral Health*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03342-y>
- Zhang, L., Cheung, -ohn., Lam, W. L., Cheng, X., Poh, C. F., Priddy, R., Epstein, . B., Le, N. D., Rosin, M. P. (2001). *Increased genetic damage in oral leukoplakia from high risk sites.* 91(11), 2148–2155. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010601\)91:11%3C2148::aid-cnrcr1243%3E3.0.co2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010601)91:11%3C2148::aid-cnrcr1243%3E3.0.co2-g)