

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Leucoplasia Oral – uma revisão narrativa

Trabalho submetido por
Taeyoon Kim
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Novembro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Leucoplasia Oral – uma revisão narrativa

Trabalho submetido por
Taeyoon Kim
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor António Mano Azul

Novembro de 2024

AGRADECIMENTOS

a realização da presente dissertação, recebi o apoio direto ou indireto de múltiplas pessoas às quais estou profundamente grata. Gostaria de agradecer a todos que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. António Mano Azul, do Instituto Universitário Egas Moniz. Agradeço pela disponibilidade e ajuda que me deu. Obrigada pela partilha dos conhecimentos, simpatia, motivação e orientação que me deu ao longo destes meses sem qualquer hesitação.

Agradeço a minha amiga Sara Costa pela amizade e simpatia que me deu ao longo destes últimos anos. Obrigada por teres preocupado comigo nos períodos mais difíceis e confusas da minha vida.

E, finalmente agradeço, á minha família:

À minha mãe Sunja Kim, pelos conselhos e suporte a distância.

Á minha tia Sojung Ahn e o meu tio Kyusung Cho, que me ajudou durante os tempos que estive em Portugal.

A todos os meus sinceros agradecimentos.

한국에서 지내는 동안 저에게 많은 배려와 도움을 주신 최원실 어머니, 최승범 아버지 그리고 시댁 가족분들 모두에게 감사하다고 전하고 싶습니다. 그리고 이 모든 좋은 분들을 만나게 해준 저의 남편 최지웅, 항상 배려해주고 응원해주고 사랑해줘서 고맙다고 기회가 생긴 지금 다시한번 더 전하고 싶습니다.

RESUMO

Objetivo: O objetivo desta revisão da literatura (revisão narrativa) é abordar a lesão oral potencialmente maligna (LOPM) mais prevalente que é a leucoplasia oral de forma a que seja um instrumento de trabalho simples para os médicos dentistas que com a cobertura nacional que fazem da saúde oral, possam ser também os primeiros a identificar estas lesões potencialmente malignas, permitindo o seu tratamento, levando à vigilância de longo prazo destes doentes e participando assim no esforço global da saúde para a diminuição da taxa de mortalidade por cancro oral em Portugal.

Pretende-se com a elaboração desta revisão narrativa elucidar sobre a prevalência da leucoplasia oral, possíveis fatores etiológicos, apresentação clínica, diferentes características e localizações desta LOPM, diagnóstico clínico e caracterização histológica, taxa de transformação maligna descrita nos diferentes estudos internacionais, diagnóstico diferencial e opções terapêuticas. Será ainda discutida a leucoplasia proliferativa verrucosa como entidade independente.

Materiais e Métodos: A presente revisão da literatura será realizada com recurso às mais recentes publicações científicas sobre o tema, utilizando as plataformas como a *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*, *PubMed* e *COCHRANE (Cochrane Library)*, esta pesquisa ocorreu entre os meses de janeiro de 2024 e de abril 2024.

Conclusão: Esta revisão narrativa resumiu os resultados e conclusões dos artigos que abordam as lesões potencialmente malignas e o cancro oral após a leitura e revisão aprofundada das mesmas. Não existe acordo sobre qual o tratamento indicado para a leucoplasia quando há somente hiperqueratose sem displasia, estando indicada a monitorização ou a remoção cirúrgica consoante os autores. No caso das leucoplasias com displasia e a leucoplasia verrucosa proliferativa, é recomendado a excisão das mesmas com margens sem lesão. São necessários mais estudos prospectivos, multicêntricos e sequenciamento genómico para o estudo da leucoplasia e investigar os potenciais biomarcadores, promover a importância de vigiar ou tratar qualquer tipo de lesões potencialmente malignas de forma evitar a transformação maligna.

Palavras-chave: “cancro oral”, “lesão potencialmente maligna”, “leucoplasia”, “LPM”

ABSTRACT

Objective: The aim of this literature review (narrative review) is to address the most prevalent potentially malignant oral lesion (PMOL), which is oral leukoplakia, to provide a simple working tool for dentists. Given their national coverage in oral healthcare, dentists can also be the first to identify these potentially malignant lesions, enabling their treatment and leading to long-term monitoring of these patients. In this way, they contribute to the global health effort to reduce the mortality rate from oral cancer in Portugal.

This narrative review intended to clarify the prevalence of oral leukoplakia, possible etiological factors, clinical presentation, different characteristics and locations of this PMOL, clinical diagnosis and histological characterization, the malignant transformation rate reported in different international studies, differential diagnosis, and therapeutic options. Verrucous proliferative leukoplakia will also be discussed as an independent entity.

Materials and Methods: This literature review will be conducted using the most recent scientific publications on the topic, utilizing platforms such as *Embase*, *Scopus*, and *Web of Science*, *PubMed* and *COCHRANE (Cochrane Library)*, the review occurred between January 2024 and April 2024.

Conclusion: This narrative review summarized the results and conclusions of articles dealing with potentially malignant lesions and oral cancer after reading and thorough review of them. There is no agreement on what treatment is indicated for leukoplasia when there is only hyperkeratosis without dysplasia, and monitoring or surgical removal is indicated according to the authors. In the case of dysplasia leukoplasia and proliferative verrucose leukoplasia, excision of the same is recommended with margins without injury. More prospective, multicentre and genomic sequencing studies are needed to study leukoplasia and investigate potential biomarkers, promote the importance of monitoring or treating any potentially malignant lesions in order to avoid malignant transformation.

Keywords: “oral precancer”, “oral potentially malignant disorders”, “leukoplakia”, “OPMD”

Índice Geral

Índice Geral	3
Introdução	7
Desenvolvimento	9
As Lesões Orais Potencialmente Malignas	9
A Leucoplasia Oral	10
1. Definição	10
2. Etiologia	10
3. Prevalência	12
4. Diagnóstico	13
5. Clínica da Leucoplasia Oral	14
6. Histologia da leucoplasia	16
7. Leucoplasia verrucosa proliferativa	16
8. Transformação maligna da leucoplasia oral	19
9. Diagnóstico diferencial da leucoplasia oral	21
10. Taxa de malignização da leucoplasia oral	29
11. Tratamento da leucoplasia	32
12. Prevenção da leucoplasia oral	34
13. Progressão e Prognóstico	35
14. Prevenção	36
Conclusão	37
Bibliografia	39

Índice de Quadros

QUADRO 1 - PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE A LEUCOPLASIA LOCALIZADA E A LEUCOPLASIA PROLIFERATIVA VERRUCOSA (ADAPTADO DE VILLA E COL. LEUKOPLAKIA MANAGEMENT. J ORAL MAXILLOFACIAL SURG 2017)	19
--	-----------

Índice de Figuras

FIGURA 1 - LEUCOPLASIA ORAL HOMOGÊNEAS (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	14
FIGURA 2 - LEUCOPLASIA ORAL NÃO-HOMOGÊNEAS (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	15
FIGURA 3 - LEUCOPLASIA ORAL (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	15
FIGURA 4 - LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	16
FIGURA 5 - LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	17
FIGURA 6 - CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS SURGINDO EM LPV PRÉVIA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	20
FIGURA 7 - QUEILITE ACTÍNICA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	22
FIGURA 8 - QUEIMADURA POR ASPIRINA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	22
FIGURA 9 - CANDIDOSE CRÓNICA HIPERPLÁSICA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	23
FIGURA 10 - CANDIDOSE PSEUDOMEMBRANOSA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	23
FIGURA 11 - NEVO ESPONJOSO BRANCO (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	24

FIGURA 12 - LÍNGUA GEOGRÁFICA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	25
FIGURA 13 - LEUCOPLASIA PILOSA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	25
FIGURA 14 – DIFERENTES QUERATOSES FRICCIONAIS (FOTOGRAFIAS CEDIDAS PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	26
FIGURA 15 - LEUCOEDEMA JUGAL (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	27
FIGURA 16 - LÍQUEN PLANO (FOTOGRAFIAS CEDIDAS PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	27
FIGURA 17 - LINEA ALBA (IMAGEM CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	28
FIGURA 18 - MORDEDURA CRÓNICA JUGAL (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	28
FIGURA 19 - LESÃO POR VPH (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	29
FIGURA 20 - CARCINOMA EM LEUCOPLASIA PREVIAMENTE EXISTENTE (IMAGEM CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	31
FIGURA 21 - REMOÇÃO CIRÚRGICA DA LESÃO LEUCOPLÁSICA NO PAVIMENTO DA BOCA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	33
FIGURA 22 - APÓS REMOÇÃO CIRÚRGICA DA LESÃO LEUCOPLÁSICA NO BORDO DA LÍNGUA (FOTOGRAFIA CEDIDA PELO PROF. DR. ANTÓNIO MANO AZUL)	33

Índice De Abreviaturas

- Carcinoma Espino Celular Oral (CECO);
- Carcinoma de Células Escamosas (CCE);
- Leucoplasia Oral (LO);
- Lesão Oral Potencialmente Maligna (LOPM);
- Leucoplasia proliferativa Verrugosa (LPV);
- Displasia epitelial da cavidade oral (DEO);

INTRODUÇÃO

A incidência global dos cancros da cavidade oral e da orofaringe é de 529.500 (3.8% de todos os cancros) e prevê-se um crescimento destes casos de 62% para 850 000 casos em 2030 sobretudo por motivos demográficos. Na Europa, aproximadamente 75 % dos cancros orais são atribuíveis ao consumo de tabaco, de álcool e à infeção pelo vírus do papiloma humano (VPH) (genótipos 16 e 18). Estes genótipos virais já representam entre 17-56% de todos os casos de cancro orofaríngeo em países desenvolvidos. Outros fatores determinantes estão ligados a exposições ambientais, deficiências da dieta (frutas e vegetais) e à obesidade (Shield et al., 2017).

Ao contrário de outros cancros, a taxa de mortalidade do cancro oral tem-se mantido elevada ao longo dos anos, sendo que a taxa de sobrevivência a 5 anos, para a Europa, é de cerca de 50%, e em Portugal 40% a 5 anos. Assim, apesar dos progressos na prevenção, deteção e tratamento de uma grande variedade de tipos de tumores sólidos, o Carcinoma Espino Celular Oral (CECO) permanece um elevado problema de saúde por todo o mundo. O CECO é frequentemente diagnosticado em estados tardios de doença (doença regional avançada e/ou metástases), sendo que este atraso diagnóstico impede o sucesso do tratamento e um resultado favorável para o doente (Dionne et al., 2015).

Todos os estudos corroboram que o prognóstico depende em grande parte da precocidade com que as lesões de cancro oral são diagnosticadas, sendo que a sobrevivência dos tumores T1 é consistentemente elevada. Também é considerado cada vez mais importante o diagnóstico precoce e tratamento de Lesões Orais Potencialmente Malignas (LOPM). A principal e mais frequente Lesão Oral Potencialmente Maligna (LOPM) é a leucoplasia/ displasia oral. E de facto, na prática clínica diária de um médico dentista, existem oportunidades para identificar estes doentes com lesões orais potencialmente malignas que precedem o desenvolvimento do cancro das quais a mais prevalente é a leucoplasia, objeto do nosso trabalho de revisão (Dionne et al., 2015; Monteiro et al., 2014).

DESENVOLVIMENTO

AS LESÕES ORAIS POTENCIALMENTE MALIGNAS

As Lesões Orais Potencialmente Malignas (LOPM) representam alterações patológicas da mucosa oral que estão ligadas a um risco elevado de surgimento de cancro de boca (Warnakulasuriya et al., 2021).

A última classificação divulgada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre as LOPM, ocorreu em 2020; foram consideradas as seguintes condições como possíveis causas de cancro oral:

- Leucoplasia oral;
- Eritroplasia;
- Leucoplasia verrucosa proliferativa;
- Fibrose submucosa oral;
- Líquen plano oral;
- Queilite actínica;
- Lesões palatinas em fumantes invertidos;
- Lúpus eritematoso oral;
- Disqueratose congênita;
- Lesões liquenoides (warnakulasuriya, 2020).

Os fatores de risco mencionados na literatura para o desenvolvimento destas lesões englobam o consumo atual ou anterior de tabaco e álcool. No entanto, existe a ligação à presença do Vírus do Papiloma Humano (VPH) que tem sido extensivamente debatida, contudo, continua a ser controversa (Warnakulasuriya, 2020)

Alguns autores como Van der Waal I. referem mesmo que a maioria, se não todos os carcinomas espinocelulares orais, são precedidos por alterações da mucosa visíveis clinicamente, no entanto são geralmente assintomáticas, como as leucoplasias (Warnakulasuriya et al., 2007).

Desde a mudança conceitual de “lesões pré-malignas” em 1978 para “Condições ou doenças orais potencialmente malignas” em 2005, A LOPM permaneceu como um objecto significativo na pesquisa de doenças da mucosa oral relacionadas com carcinoma de células escamosas (Warnakulasuriya et al., 2007, 2021). Apesar das décadas de

pesquisa, nenhum biomarcador foi clinicamente validado para prever com precisão o risco de transformação maligna em pacientes com LOMP (Mello et al., 2018; Villa et al., 2018; Warnakulasuriya, 2020).

A LEUCOPLASIA ORAL

1. Definição

A leucoplasia oral (LO) é a mais comum e mais estudada LOPM que se encontra na prática clínica e em rastreios populacionais. Historicamente foram propostas diversas definições, sendo que a mais utilizada é a do *Collaborating Center* da OMS, publicada em 2007:

“Leucoplasia oral é uma mancha ou placa predominantemente branca de risco questionável após a exclusão de (outras) doenças ou lesões que não tragam um risco aumentado para cancro”

(Warnakulasuriya et al., 2007).

Atualmente, é definida pela presença de placas predominantemente brancas de risco questionável, cujo diagnóstico é obtido por exclusão de outras doenças conhecidas que não tenham risco para o desenvolvimento de cancro (Warnakulasuriya, 2020).

2. Etiologia

O diagnóstico de leucoplasia, sendo de exclusão, pode ser eliminado se houver algum fator etiológico para a placa branca, exceto para o caso da utilização do tabaco.

A etiologia da leucoplasia oral é considerada multifatorial, mas o tabaco é considerado o fator mais relevante. Infecções por Cândida, Vírus de Papiloma Humano (HPV) e, mais recentemente, vírus de Epstein-Barr (EBV) foram identificadas como cofatores que podem afetar o prognóstico da leucoplasia estabelecida. O tabaco fumado é um carcinogénico potente e é considerado (conjuntamente com o consumo de álcool) como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do cancro oral. Leucoplasias em fumadores têm um risco 19 vezes maior de transformação maligna em comparação com outras formas de uso de tabaco. No entanto, muitas dessas leucoplasias

tendem a desaparecer ou diminuir de tamanho dentro do primeiro ano após a cessação tabágica (Bánóczy et al., 2001; Mohammed & Fairozekhan, 2023; Patel et al., 2020).

O álcool deve ser considerado como um fator de risco independente para lesões orais pré-malignas. Embora faltem dados definitivos sobre a associação independente entre álcool e leucoplasia oral, há evidências de que o álcool aumenta o risco dessas lesões entre os fumadores (Meisel et al., 2010). Considerando que a prevalência de uso de tabaco está a diminuir, enquanto uma grande parte da população adulta consome álcool, o papel independente do álcool na ocorrência de leucoplasias está se a tornar cada vez mais relevante com evidências científicas a suportar esta relação (Zavras et al., 2001).

Certos fungos, tais como a *Candida albicans*, podem colonizar as camadas superficiais do epitélio da mucosa oral, originando uma placa espessa, granulosa e de cor mista, conhecida como Leucoeritroplasia (Mohammed & Fairozekhan, 2023). Há muitos debates sobre se as espécies de *Cândida* que estão implicadas na etiologia ou progressão das leucoplasias. Diferentes tipos de espécies de *Cândida* produtoras de nitrosaminas (para além da variante *albicans* comum) foram isoladas em leucoplasias clinicamente não homogêneas com displasia histológica. A lesão não se resolve com a erradicação desta micose superficial, mas eliminar o fungo leva à transformação da variante de leucoplasia não homogênea de alto risco numa forma homogênea de baixo risco. A superinfecção fúngica é, portanto, considerada um fator de risco significativo para a oncogénese (Farenzena et al., 2012).

O papel da infeção por vírus do papiloma humano, nomeadamente o VPH 16, na transformação maligna da leucoplasia é muito discutível. Algumas variantes proliferativas verrucosas têm sido associadas à coinfeção por HPV, em particular com os serotipos 16 e 18, dado o potencial oncogénico destes tipos de HPV noutras mucosas e a rápida progressão desta variante clínica. No entanto, utilizando técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR), Bagán et. al não conseguiram detetar infeção por HPV num estudo prospetivo de leucoplasias proliferativas verrucosas, colocando em dúvida a relação patogénica. Apesar dos vários autores que debaterem se as infeções por espécies de *Cândida* ou se os vírus do papiloma humano (VPH) teriam algum papel na etiologia das leucoplasias (sobretudo não-homogêneas), os estudos mais recentes não têm demonstrado esta associação (Miller & Johnstone, 2001; Nielsen et al., 1996; Praetorius, 1997; Renstrup, 1970; Van der Waal, 2019).

3. Prevalência

A prevalência é um indicador estatístico que mostra a porcentagem de indivíduos em uma população que exibem uma condição ou evento específico em um dado instante. Esta condição pode representar uma enfermidade, um comportamento, um fator de risco, entre outros. A prevalência é expressa em termos de proporção ou percentual e pode ser calculada de diferentes maneiras, dependendo do objetivo da análise.

Está demonstrado que a prevalência de LO é significativamente superior entre fumadores do que entre não fumadores. O estudo feito em 2004, onde foram incluídos dados da avaliação do tecido da mucosa oral e algumas outras covariáveis de 15.811 participantes da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição dos EUA, mostra que a quantidade de lesões é diretamente proporcional à quantidade de consumo de tabaco, sendo referido a taxa de risco (*odds ratio*) é de 3,00 (0,77–11,8) para < 10 cigarros/dia até 6,01 (2,4–15,0) para > 20 cigarros/dia (Dietrich et al., 2004)

Apesar de diversos estudos epidemiológicos de centros individuais terem sido efetuados, a prevalência real é controversa e está muito dependente de uma análise por população e geografia. Assim, a prevalência global de LO tem falta de suporte de dados epidemiológicos (Mello et al., 2018; Petti, 2003). A prevalência global de LO mundialmente foi de 4.11% estimou a prevalência de LO 2.6 %, sem preferência de gênero. Zhang e colaboradores numa revisão sistemática e meta-análise publicada em 2023 com 69 estudos, 1,263,028 doentes de 28 países obtiveram uma prevalência de 1.39%, variando entre 0.12 e 33.33%, com uma prevalência global estimada de 2.23% para estudos populacionais, 1.36% para estudos clínicos e 9.10% para populações específicas. A prevalência de LO estimada nesta revisão sistemática foi mais elevada em homens do que em mulheres. Os fumadores e os consumidores de álcool apresentaram uma prevalência de OL superior aos que não tinham estes hábitos (Zhang et al., 2023).

Como foi visto anteriormente, a prevalência de leucoplasia em diversos estudos varia entre 0,6% a 4,6%, sendo globalmente aceito um índice de 2,6% (Srivastava & Grizzle, 2011). As variações na prevalência entre os estudos podem depender da metodologia, especialmente das populações estudadas e dos critérios diagnósticos.

Enquanto em certas 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, 2023)

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, com a prevalência aumentando 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 mostram uma diferença significativa na incidência entre os dois gêneros. Atualmente, aceita-se que a LO afeta principalmente o gênero masculino, contudo, tem sido observada uma diminuição na proporção de homens afetados (Farenzena et al., 2012; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2024).

4. Diagnóstico

A definição de LO evoluiu ao longo do tempo e o seu diagnóstico é de exclusão o que torna a precisão deste diagnóstico e previsão da sua transformação maligna um desafio clínico.

As lesões brancas da mucosa oral frequentemente apresentam desafios no diagnóstico diferencial devido à ampla variedade de condições que podem se manifestar de maneira semelhante. Contudo, a identificação precoce de uma lesão oral potencialmente maligna (LOPM) permite o início de um tratamento mais agressivo para prevenir a progressão para o cancro. O principal objetivo no diagnóstico é a avaliação de alterações permanentes ou temporárias na cavidade oral. O diagnóstico diferencial para leucoplasia inclui uma série de condições predominantemente brancas que devem ser excluídas.

O diagnóstico é um procedimento analítico utilizado para analisar uma condição clínica, histórico médico, exame físico e resultados de exames adicionais, com o propósito de chegar a uma conclusão, também pode ser tido como o termo para essa conclusão. Este procedimento consiste na análise de um conjunto de informações e dados, gerados a partir do entendimento sobre a patologia, sua incidência, fatores de risco, sinais e sintomas, histórico clínico, exame físico e resultados de exames adicionais. Com base

nessa síntese, realiza-se o diagnóstico, elabora-se o planeamento para uma eventual intervenção (tratamento) e/ou uma previsão de progresso (prognóstico). Para a leucoplasia, as abordagens diagnósticas podem ser divididas em clínicas e histopatológicas:

1. Diagnóstico Clínico Provisório: Baseado na história clínica e no exame objetivo inicial

2. Diagnóstico Clínico Definitivo: Confirmado após a eliminação de fatores etiológicos suspeitos e um período de observação de 2 a 4 semanas.

3. Diagnóstico Histopatologicamente Comprovado: Requer uma biópsia para confirmar as características histológicas da lesão (Aguirre-Urizar et al., 2021a).

5. Clínica da Leucoplasia Oral

Clinicamente há diversos aspetos que podem diferenciar estas lesões potencialmente malignas.

As LO podem ser lesões homogêneas ou não-homogêneas. As primeiras apresentam-se como placas finas epiteliais uniformes e brancas ou esbranquiçadas e as segundas como placas irregulares de cor branca e onde podem surgir zonas mais avermelhadas (que foram anteriormente chamadas eritroleucoplasias, designação em desuso), zonas nodulares e zonas “verrucosas” (Van der Waal, 2009)



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

Para além disso, as LO podem ser localizadas ou múltiplas e de tamanhos muito variáveis. As localizações também podem ser múltiplas, desde a mucosa jugal ao pavimento da boca, passando pelo palato, pelo rebordo alveolar edêntulo, distintas localizações na língua e ainda na gengiva marginal e mucosa dos vestíbulos orais.



Figura 2 - Leucoplasia Oral Não-Homogêneas (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

Diversos estudos têm tentado associar a taxa de malignização às diferentes características clínicas da leucoplasia oral, desde o género afetado, tamanho, multifocalidade, localização de aparecimento da lesão ou lesões, consumo de tabaco e ao grau de displasia (ou existência da mesma, visto que há leucoplasias sem displasia). No entanto, atualmente, não existe ainda forma de prever a transformação maligna de uma leucoplasia definitiva e baseada na evidência (Gangadharan & Paymaster, 1971; Liberati et al., 2009; Lodi et al., 2016; Napier & Speight, 2008; Pindborg et al., 1968; Scheifele & Reichart, 2003; T. Wang et al., 2019; Y.-Y. Wang et al., 2014).



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

6. Histologia da leucoplasia

Sendo o diagnóstico da leucoplasia oral um diagnóstico clínico, é, no entanto, indispensável uma biópsia e respetivo exame histológico para confirmar o diagnóstico.

Histologicamente a leucoplasia pode ter hiperplasia e hiperqueratose, raramente células inflamatórias e diversos graus de displasia epitelial. Assim podemos ter leucoplasias sem displasia, com displasia de ligeira a grave e podemos encontrar leucoplasias com carcinomas in situ ou microcarcinomas. Estas lesões devem ser desconsideradas leucoplasias e classificadas como lesões malignas. Existe também atualmente um consenso para classificar as leucoplasias como de baixo ou de alto grau (Rubert et al., 2020; Van der Waal, 2019)

As alterações displásicas incluem alterações das características na arquitetura bem como na citologia. As características arquiteturais compreendem estratificação epitelial assimétrica, um aumento no número de figuras mitóticas no epitélio, disqueratose e pérolas de queratina, perda de polaridade das células basais ou anaplasia. As características citológicas incluem polimorfismo nuclear e celular, aumento da taxa nuclear-citoplásmica, nucléolos proeminentes e hipercromasia (Van der Waal, 2019)

7. Leucoplasia verrucosa proliferativa

Leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é um tipo de leucoplasia descrita pela primeira vez por Silverman em 1985 como uma simples hiperqueratose que tende a aumentar e a tornar-se multifocal ao longo do tempo, sendo que aparentava ter um comportamento mais agressivo tendo em conta o potencial de malignização.



Figura 4 - Leucoplasia verrucosa proliferativa (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)



Figura 5 - Leucoplasia verrucosa proliferativa (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

Mais tarde diversos autores propuseram alterações à definição de LPV, sugerindo a designação de leucoplasia proliferativa focal para incluir lesões de leucoplasia com alto grau de malignização, mas sem características verrucosas (clínicas) para ser efetuado um diagnóstico mais precoce destas lesões. Também foi proposto que o grande tamanho de uma lesão leucoplásica (superior a 4 cm) poderia por si só classificá-la como LPV. Outros autores propuseram abandonar somente o termo verrucoso. Warnakularuriya em 2020 consideraram que apesar destas propostas o termo LPV ainda parecia ser a melhor opção atualmente (Aguirre-Urizar, 2011; Hansen et al., 1985; Lorini et al., 2021; Staines & Rogers, 2017; Villa et al., 2018; Warnakulasuriya, 2020; Warnakulasuriya et al., 2007)

Nesta última revisão já referida por Warnakulasuriya em 2020, a LVP é caracterizada como uma alteração progressiva, persistente e irreversível do epitélio oral, com a presença de múltiplos focos de lesão que frequentemente se tornam verrucosos. As lesões são de crescimento lento e podem tornar-se progressivamente exofítica, dando origem a lesões com aparência clínica e histológica semelhante ao carcinoma verrucoso e carcinoma pavimento celular. Apresentam uma alta taxa de malignização.

O seu diagnóstico é complexo, sendo as manifestações clínicas difíceis de distinguir de lesões com comportamento menos agressivo. A sua etiologia é desconhecida e a ausência de fatores de risco contribuem para um diagnóstico tardio (Abadie et al., 2015).

A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP) é mais comum em mulheres a partir dos 60 anos, com uma relação de 4:1 entre mulheres e homens. A lesão tende a localizar-se na gengiva, embora possa surgir em qualquer área da cavidade oral, como a mucosa alveolar, jugal ou lingual. A LVP pode inicialmente afetar a gengiva vestibular de um dente isolado, progredindo para os dentes adjacentes e para as áreas lingual/palatina e interproximal. A sua etiologia permanece pouco compreendida na literatura, e o consumo de tabaco ou álcool não parece ser um fator primário no seu desenvolvimento, ao contrário de outros tipos de leucoplasia. A maioria dos pacientes com LVP não são fumadores. O papel do vírus do papiloma humano no desenvolvimento da LVP continua a ser debatido na literatura científica. Clinicamente a LVP inicia-se, em geral, com uma ou mais placas homogêneas que afeta algumas localizações, especialmente a gengiva, mas pode ser encontrada no rebordo alveolar, no palato e em outras localizações menos frequentes. Esta placa pode tornar-se eritematosa e exofítica transformando-se numa forma verrucosa. Durante o seu desenvolvimento, as lesões propagam-se e coalescem. É frequente ocorrer recorrência numa área tratada previamente (Bagan et al., 2010; Gillenwater et al., 2013; Palaia et al., 2021; Torrejon-Moya et al., 2020).

As características histológicas das lesões de LVP, inicialmente descritas por Hansen et al. (1985) está divididas em graus, numa escala de 0-10, indo desde a mucosa normal (grau 0) até ao carcinoma pavimento-celular pouco diferenciado (grau 10).

Frequentemente as lesões progridem para fases mais avançadas sem ocorrer reversão. Atualmente, muitos autores propõem alterações a esta classificação, sobretudo a redução das características histológicas, a remoção da hiperplasia verrucosa e do carcinoma desta classificação, etc. (Batsakis et al., 1999; Capella et al., 2017).

Thompson em 2021, propôs distinguir apenas quatro categorias de lesões de LVP: lesão orto (para) hiperqueratótica corrugada (não reativa); proliferação epitelial hiperqueratótica volumosa (não reativa); CPC; não se enquadra em nenhuma das categorias.

Apesar das inúmeras tentativas de padronizar os critérios histopatológicos inerentes a esta patologia, continua a não existir uma caracterização patognomônica desta lesão, sendo o seu diagnóstico essencialmente retrospectivo.

Villa & Woo, em 2017 categorizou as principais diferenças entre a leucoplasia localizada e a leucoplasia proliferativa.

Quadro 1 - Principais diferenças entre a leucoplasia localizada e a leucoplasia proliferativa verrucosa (adaptado de Villa e col. Leukoplakia Management. J Oral Maxillofacial Surg 2017)

Leucoplasia localizada	Leucoplasia proliferativa
+ homens	+ mulheres
Forte associação com consumo de tabaco	Fraca associação ao tabaco
Localização única	Multifocal
+/- 40% apresentam displasia ou carcinoma na primeira biópsia	<10% apresentam displasia na biópsia. A maioria apresenta hiperplasia verrucosa
Transformação maligna 3-15%	Transformação maligna global 70-100 %
Transformação maligna anual 1-3% ao ano	Transformação maligna anual 10% ao ano
Fácil remoção cirúrgica pela localização única	Tratamento difícil por ser multifocal. Margens de segurança

8. Transformação maligna da leucoplasia oral

A taxa global de transformação maligna para a leucoplasia oral é de 3-15%, com uma taxa de transformação anual de 1-3%. Para a LPV o risco de transformação maligna é significativamente maior com uma taxa global de 70-100% e uma taxa anual de 10%. Estes valores são muito diversos de autor para autor, com grandes diferenças geográficas e nos critérios de inclusão histológica das lesões (Sundberg et al., 2019).

A regressão espontânea da leucoplasia é extremamente rara. Quando há desaparecimento da lesão, geralmente se considera que isso está relacionado aos fatores identificados e indica um baixo potencial maligno (Fontoura Nogueira da Cruz et al., 2009).

Como mencionado anteriormente, qualquer LO têm elevado risco de se transformar em carcinoma de células escamosas, mesmo aquelas que inicialmente não apresentavam displasia epitelial ou nas quais a displasia não foi identificada na biópsia (Reibel, 2003).



Figura 6 - Carcinoma de Células Escamosas surgindo em LPV prévia (fotografia cedida pelo Prof. Dr. Antônio Mano Azul)

A transformação maligna não pode ser antecipada com certeza. Contudo, há características que podem elevar o possível risco. As leucoplasias apresentam um alto risco de se tornarem malignas quando:

- Em indivíduos do sexo feminino;
- Persistirem por períodos extensos;
- Surgirem em indivíduos que não fumam;
- Localização no palato mole ou na língua;
- Ocorrem em pacientes com antecedentes de cancro de cabeça ou pescoço;
- São do tipo não homogêneo;
- Contaminação por Cândida;
- Possuírem displasia do epitélio.

Dentro todos esses fatores, a presença de displasia epitelial é considerada por diversos autores o indicador mais significativo de potencial maligno considerado. A vigilância desses pacientes é crucial sendo recomendado a cada 3, 6 e depois 12 meses, tanto para aqueles que foram tratados quanto para os não tratados (Aguirre-Urizar et al., 2021b; Cai et al., 2021). Alguns estudos relatam que a probabilidade de transformação maligna tem tendência de aumentar com a gravidade de displasia, mas o valor preditivo

da displasia é limitado e existem leucoplasias que malignizam sem terem demonstrado qualquer grau de displasia epitelial).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) revisou os critérios diagnósticos para displasia epitelial na cavidade oral (DEO) em 2022, exigindo que os patologistas classificassem a displasia como leve, moderada ou grave com base em várias características arquitetônicas e citológicas (Muller & Tilakaratne, 2022).

No entanto, esta avaliação subjetiva carece de biomarcadores quantitativos, resultando em diagnósticos inconsistentes (Odell et al., 2021; Peng et al., 2022; Pritzker et al., 2021). Observou-se que 39,6% das transformações malignas de leucoplasia oral (LO) ocorrem em pacientes sem displasia epitelial (Chaturvedi et al., 2020). Embora as displasias moderadas e graves sejam destacadas na classificação da DEO pelo seu risco de transformação maligna (TM), esta abordagem não consegue prever o risco de TM na displasia ligeira e na LO sem displasia, complicando o tratamento clínico.

A pesquisa de biomarcadores nos níveis genético, celular e microambiente pode melhorar a previsibilidade da TM, ajudar na identificação precoce das lesões de alto risco e reduzir a evolução precoce para carcinoma oral de células escamosas.

9. Diagnóstico diferencial da leucoplasia oral

As definições mais recentes da OMS, como atrás foi referido, apontam para que a leucoplasia oral seja uma lesão branca que é clinicamente diagnosticada após terem sido excluídas todas as outras causas possíveis, exceto o consumo de tabaco. Assim o diagnóstico de leucoplasia é feito pela exclusão de um grande número de lesões e doenças bem definidas, comuns e também algumas menos frequentes, que podem ocorrer na mucosa oral (Carrard & van der Waal, 2017). As patologias excluídas são descritas por seguinte:

- **Queilite actínica** – Trata-se essencialmente de uma forma de queratose actínica que afeta principalmente o lábio inferior e representa o estágio inicial de lesões que podem evoluir para carcinoma de células escamosas. A principal causa da queilite actínica é a exposição acumulada aos raios ultravioleta do sol, que induz mutações específicas ao atuar sobre as proteínas e o ADN do tecido (Muse & Crane, 2020; Schwartz et al., 2008; Zide, 2008).



Figura 7 - Queilite actínica (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **Queimadura por aspirina** – Que também inclui outros tipos de queimaduras químicas ou pelo uso inadequado de cáusticos pelo médico dentista; caracteriza-se pelo histórico de uso prolongado de aspirina ou outros produtos químicos, sem outras características clínicas específicas de diagnóstico (Baruchin et al., 1991)



Figura 8 - Queimadura por aspirina (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **Candidíases orais e Candidíase pseudomembranosa** – Esta é a forma mais comum de candidíase oral, frequentemente referida como leucoplasia associada à cândida. Geralmente associada a imunossupressão, localiza-se principalmente nas comissuras, dorso e bordas laterais da língua. Caracteristicamente as lesões brancas podem ser removidas total ou parcialmente com uma compressa deixando uma base eritematosa na mucosa. Alguns autores advogam o uso de agentes antifúngicos para estabelecer o diagnóstico.



Figura 10 - Candidose pseudomembranosa (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **Candidíase crónica hiperplásica**– Sendo uma lesão crónica e apresentado hiperplasia da mucosa oral em placa branca, pode ser clinicamente indistinguível da leucoplasia (Taylor et al., 2023).



Figura 9 - Candidose crónica hiperplásica (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **Descamação epitelia**– Refere-se a uma lesão branca assintomática frequentemente encontrada na prática clínica, mas raramente discutida na literatura. É distinta de outras doenças da mucosa oral, embora se assemelhasse um pouco ao leucoedema e à mucosa oral irritada quimicamente por certos produtos dentários, como dentífricos e colutórios bucais (Zegarelli & Silvers, 1994)
- **Genodermatoses**– Trata-se de um grupo de doenças cutâneas raras, hereditárias e unigênicas, com envolvimento multissistêmico, manifestações clínicas heterogêneas e diferentes graus de morbidade e mortalidade. Algumas genodermatoses podem afetar a mucosa oral e as unhas, uma vez que estas estruturas partilham uma origem embrionária. 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 alterações na mucosa oral e nas unhas podem ocorrer simultaneamente ou não, geralmente acompanhadas de outras manifestações cutâneas e sistêmicas (Babu et al., 2015; Cantile et al., 2021).

Algumas enodermatoses com alterações orais benignas semelhantes à LO:

a. Doença de Darier-White: Manifesta-se com pápulas cutâneas nas áreas seborreicas e nas flexuras, associadas a alterações nas unhas. As lesões orais, assintomáticas, aparecem como múltiplas pápulas brancas na mucosa bucal e palato duro, com aspeto de paralelepípedo (Dharman & Arvind, 2016; Elfatoiki et al., 2020; Martelli et al., 2007);

b. Disqueratose congênita: Condição rara caracterizada por hiperpigmentação cutânea reticulada e distrofia ungueal que surge na primeira década de vida. Pode incluir lesões leucoplásicas orais que se desenvolvem mais tarde na vida, sem características clínicas distintivas. (Koruyucu et al., 2014);

c. Disqueratose intraepitelial benigna hereditária: É uma genodermatose extremamente rara que se manifesta no início da vida, afetando a mucosa oral e conjuntival. As lesões orais são semelhantes às do nevo esponjoso branco, mas sem aspectos clínicos distintivos em comparação com a leucoplasia (Bui et al., 2014)

d. Nevo esponjoso branco: é uma doença cutânea autossômica 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; Martelli et al., 2007);



Figura 11 - Nevo Esponjoso Branco (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

e. 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 (Martelli et al., 2007).

- **Língua geográfica ou eritema migratório benigno** – É uma condição inflamatória benigna crônica e recorrente na cavidade oral, de etiologia desconhecida, facilmente identificada pela sua apresentação clínica (Shareef & Ettfagh, 2023).



Figura 12 - Língua Geográfica (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **Leucoplasia pilosa** - Mais ou menos limitada a pacientes infetados pelo HIV, mas também pode ocorrer em pacientes imunocomprometido por outras causas pois o factor etiológico é o vírus de Epstein-Barr. Ocorrendo como lesões brancas indolores unilaterais ou bilaterais, localizadas principalmente na margem lateral da língua (Jones & Jordan, 2015)



Figura 13 - Leucoplasia pilosa (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **Lesões queratóticas friccionais (ou traumáticas) e de significado desconhecido** (*KUS, Keratosis of unknown significance*) – Referem-se a diferentes etiologias e várias apresentações clínicas sem aspetos clínicos distintos. As mais observadas são as queratoses friccionais por trauma crónico da mucosa oral de origem diversa (causas dentárias, próteses removíveis, hábitos funcionais, escovagem traumática, queratose do tabaco sem fumo (snus) etc. (Müller, 2019; Taybos, 2003).



Figura 14 – Diferentes Queratoses Friccionais (fotografias cedidas pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **Leucodema** – Despigmentação na mucosa oral que pode ser mais facilmente observada, com aspeto de véu na mucosa bucal, bilateral e que desaparece ao esticar a pele. Afeta quase exclusivamente pessoas de meia-idade com pele escura (Nagarajan *et al.*, 2015).



Figura 15 - Leucoedema jugal (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **Líquen plano (tipos não reticulares)** – Doença inflamatória crônica mediada por células T, que afeta a mucosa oral, com períodos de exacerbação e remissão sintomática, às vezes associada a lesões cutâneas típicas e lesões mucosas fora da cavidade oral. Maioria dos casos apresenta-se de forma bilateral. Vários subtipos clínicos de líquen plano podem ocorrer simultaneamente. O tipo em placa pode ser morfológicamente semelhantes à leucoplasia (Giannetti *et al.*, 2018).



Figura 16 - Líquen Plano (fotografias cedidas pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **Linea alba** - Aparece como uma linha cinza-esbranquiçada na mucosa bucal, paralela ao plano oclusal dos dentes, geralmente bilateral, possivelmente causada pela provavelmente hiperqueratose devido à pressão negativa que atrai a mucosa em direção aos dentes. Não requer tratamento e é observada em até 13% da população (Anura, 2014).



Figura 17 - Linea Alba (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **Hiperqueratose friccional oral** - A mordedura crônica da bochecha (morsicatio buccarum), da língua (morsicatio linguarum) e dos lábios (morsicatio labiorum) representa um trauma autoinfligido em que o paciente morde ou mastiga a mucosa bucal, língua lateral ou lábios. O paciente pode ou não ter conhecimento do hábito. A mucosa bucal é o local mais frequentemente acometido. Pode ser causado por stress psicológico e afeta mais mulheres do que homens. As lesões aparecem como manchas branco-acinzentadas com escamas esbranquiçadas ou amareladas irregulares, frequentemente bilaterais. Estas placas podem ser facilmente removidas com um cotonete sem qualquer dor, revelando a mucosa subjacente normal (Cam et al., 2012).

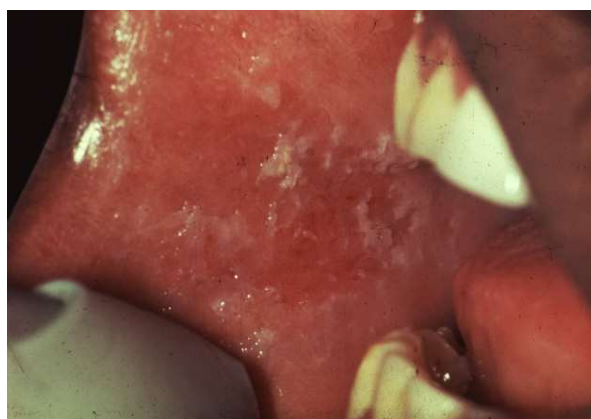


Figura 18 - Mordedura crônica jugal (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

- **As lesões relacionadas ao HPV** - Incluem a verruga vulgar, o papiloma escamoso, o condiloma acuminado e a hiperplasia epitelial multifocal, partilhando

características clínicas e histológicas entre si, e por vezes com outras lesões de etiologias inflamatórias, associadas a síndromes ou malignas. A biópcia, incluindo tipagem de HPV, pode ser útil para o diagnóstico (Betz, 2019).



Figura 19 - Lesão por VPH (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

10. Taxa de malignização da leucoplasia oral

As duas exaustivas revisões sistemáticas feito pelo Aguirre-Urizar, (2011) e Pinto et al., (2020) sobre o assunto resume os seguintes resultados apresentados em baixo:

1. Não há diferenças estatisticamente significativas na taxa de transformação maligna das leucoplasias orais (TMLO) entre os diversos países onde houve estudos, mas os diferentes países podem apresentar TMLOs diferentes pelos diferentes hábitos e genética dos seus habitantes. Por exemplo o uso de diferentes formas de tabaco (ou bétel ou noz de areca) no sudoeste asiático (Gupta et al., 1980).
2. Embora não se tenham detetado diferenças estatisticamente significativas entre os géneros masculino e feminino em relação a TMLO, os homens apresentam menos probabilidade de sofrer TMLO, estes resultados são referidos em diversos estudos sem se compreender, no entanto, uma razão clara para tal.
3. O tempo médio até a TMLO referido em 17 estudos varia entre 11 e 132 meses. A meta-regressão do tempo de follow-up confirmou a influência da duração do mesmo na heterogeneidade das taxas de TMLO. Quanto maiores os follow-ups mais elevadas as TMLOs. Não existem *guidelines* sobre a frequência dos *follow-ups* em doentes com LO, mas no geral aceita-se que devem ser efetuados cada 6 a 12 meses como qualquer outra observação da cavidade oral.
4. A análise quantitativa dos estudos que avaliam a idade dos doentes com LO quando do diagnóstico de cancro oral mostra maior prevalência de transformação maligna em

doentes mais velhos. Esta associação entre idade e cancro pode sugerir somente que doentes com LO persistente, não tratada, e expostos a fatores de risco associados por maiores períodos estão mais sujeitos a TMLO.

5. Embora alguns autores refiram que não existe associação entre a localização intraoral da LO e um maior risco de malignização, outros ligam a localização da LO a um maior risco, sobretudo a língua e o pavimento da boca. Lee e col afirmam que a localização tem grande impacto no risco de carcinoma em doentes com LO, apresentando um risco 2.72 vezes e 1.84 vezes maior nos doentes com LO da língua e do pavimento da boca respetivamente, comparado com outros sublocais (Lee et al., 2006). A localização afetada pode variar dependendo dos estudos e populações e seus hábitos. Por exemplo estudos que identificam a mucosa jugal e a comissura labial como mais TMLO, são efetuados em populações como as da Índia onde é grande o hábito de mascar tabaco.
6. Ambas as revisões sistemáticas referidas no início deste subcapítulo referem que as principais limitações dos estudos estão na falta de uniformidade dos dados reportados sobre LO e a sua transformação maligna. Esta heterogeneidade encontrou-se nos dados dos doentes, idade, duração da doença, do follow-up, localização das lesões, mas também nos critérios diagnósticos usados, fatores de risco potenciais (tabaco, por exemplo) e graus de displasia epitelial. Assim os autores consideram serem necessários mais estudos prospetivos (a maioria dos estudos são retrospectivos por motivos éticos) de forma a selecionar as populações participantes.

Atualmente, o exame de referência para avaliar o risco e os fatores preditivos mais fortes para transformação maligna (TM) da LO (TM-LO) e da LPV (TM-LPV) é a alteração da mucosa clinicamente evidente com a aparência clínica não homogênea e determinação histopatológica de displasia epitelial nas lesões biopsadas (Amagasa et al., 2011; Dost et al., 2013, 2014; Napier & Speight, 2008; Scully, 2014; Speight et al., 2018; Warnakulasuriya et al., 2011).

No entanto, a prática clínica atual no follow-up destes doentes não fornece informações suficientes devido a limitações na avaliação clínica e histopatológica (Dost et al., 2014).

O estudo de Hsue et al., mostra que 3,5% das lesões não displásicas sofreram transformação maligna para carcinoma pavimento-celular. A presença ou o grau de displasia em si não pode ser considerado como um fator preditivo suficiente para

determinar a transformação maligna (Dost et al., 2014; Holmstrup et al., 2007; Hsue et al., 2007).



Figura 20 - Carcinoma em Leucoplasia Previamente Existente (imagem cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

A Medicina de Precisão relaciona os dados convencionalmente utilizados, como história clínica, sinais, sintomas e exames complementares de diagnóstico amplamente utilizados, para o diagnóstico e tratamento ao perfil genético do indivíduo.

Várias evidências avaliaram candidatos de biomarcadores preditivos e prognósticos quanto à capacidade de avaliar o risco de TM da LO e LPV (Srivastava & Grizzle, 2011).

Os biomarcadores candidatos incluem aqueles em vias bioquímicas relevantes associadas à transformação maligna e que podem ser potencialmente utilizados para o desenvolvimento de terapias direcionadas.

Apesar de uma base de evidências crescente e do grande número de estudos retrospectivos incluídos, a credibilidade da evidência científica atual no que diz respeito à utilidade clínica de potenciais biomarcadores explorados até à data permanece ambígua (Srivastava & Grizzle, 2011). Concluimos que atualmente faltam evidências para promover o avanço de qualquer biomarcador individual como uma ferramenta eficiente para estratificação de risco de TMLO ou TMLPV no ambiente clínico.

No entanto, reconhecemos que os biomarcadores de instabilidade genómica subjacentes à predisposição para TMLO continuam a ser um fator importante a considerar.

São necessários mais estudos multicêntricos e prospetivos bem planeados para examinar os biomarcadores clinicamente traduzíveis em coortes que devem ter mais informações documentadas com período de seguimento adequado para os respetivos

pacientes. Estas condições são essenciais para avançar nas abordagens da medicina de precisão no diagnóstico das condições orais clinicamente importantes.

11. Tratamento da leucoplasia

O principal objetivo na abordagem da Leucoplasia Oral é evitar que a lesão evolua para um quadro maligno ou, caso isso ocorra, detetá-la em fases iniciais.

Existem várias opções de tratamento para a Leucoplasia Oral, porém nenhuma delas elimina totalmente o risco de transformação maligna. O tratamento inicial de uma lesão oral branca envolve a remoção de possíveis fatores etiológicos, como trauma, infecção por *Cândida* e uso de tabaco.

A cessação completa e definitiva do tabaco é indispensável em pacientes com Leucoplasia Oral. Quando não há fatores etiológicos aparentes ou quando a remoção deles não resulta em melhoria, é indicado o encaminhamento a um especialista em patologia oral, para confirmar o diagnóstico final e determinar o melhor seguimento e fornecimento de informações adequadas ao paciente.

O protocolo de tratamento, especialmente para leucoplasias assintomáticas e sem displasia, é motivo de discussão, considerando a limitada eficácia de tratamentos cirúrgicos ou não-cirúrgicos nesse contexto. Em contraste, a presença de displasia epitelial em lesões persistentes torna-se um fator essencial a ser considerado na decisão pelo tratamento (Lodi et al., 2006).

Nos casos com displasia epitelial, recomenda-se a remoção cirúrgica completa, assegurando margens livres da lesão. Nos casos sem displasia, a decisão de tratamento adicional leva em conta a extensão e localização da lesão, além das condições de saúde do paciente (Lodi et al., 2006; Meddeb et al., 2016).

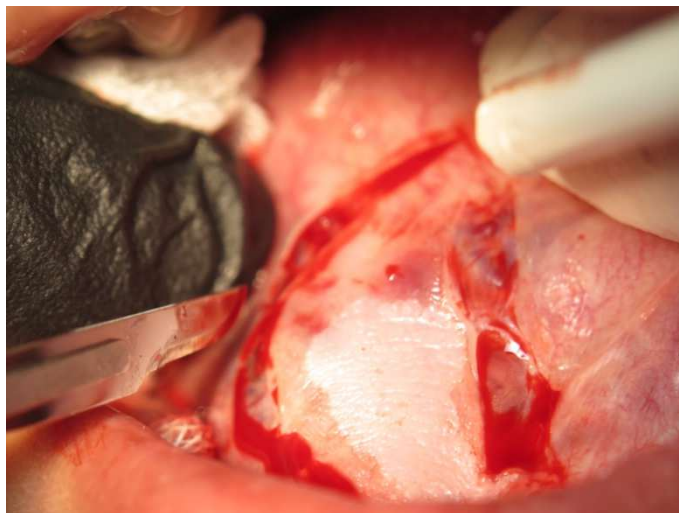


Figura 21 - Remoção cirúrgica da lesão leucoplásica no pavimento da boca (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

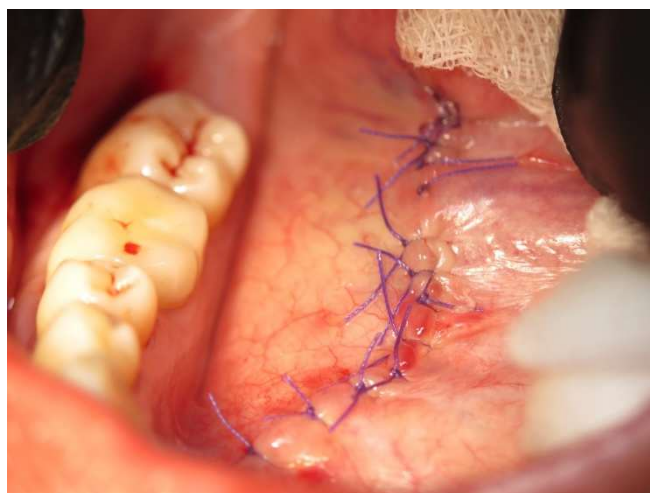


Figura 22 - Após remoção cirúrgica da lesão leucoplásica no bordo da língua (fotografia cedida pelo Prof. Dr. António Mano Azul)

Além da excisão cirúrgica, outras opções de tratamento incluem criocirurgia, cirurgia a laser, uso de retinoides, beta-caroteno, bleomicina, calcipotriol e terapia fotodinâmica. Entretanto, o número reduzido de pacientes, a ausência de grupos de controle, a falta de critérios consistentes para classificar a Leucoplasia Oral, a variabilidade nos protocolos de tratamentos não-cirúrgicos e as diferenças na avaliação histopatológica dificultam a análise dos dados dos ensaios clínicos randomizados. Até o momento, esses estudos sobre tratamentos não-cirúrgicos para LO não fornecem evidências seguras de eficácia na prevenção da transformação maligna ou recorrência da lesão (Lodi et al., 2016; Meddeb et al., 2016).

12.Prevenção da leucoplasia oral

Embora não existam fatores conhecidos que possam prevenir o surgimento de leucoplasia oral ou sua evolução para Carcinoma Espino Celular (CEE), a adoção de um estilo de vida saudável e a cessação do tabagismo são amplamente reconhecidos como as estratégias mais eficazes de prevenção.

A promoção da saúde bucal e a motivação para a melhores práticas de higiene oral devem ser componentes essenciais dos programas voltados para a prevenção e controle da leucoplasia oral.

Além disso, a inclusão de frutas e vegetais frescos na dieta pode atuar como fator de proteção na prevenção primária de neoplasias orais.

A detecção precoce e o tratamento imediato da leucoplasia são fundamentais para reduzir as elevadas taxas de morbidade e mortalidade associadas ao câncer oral. Programas de triagem são recomendados para pessoas que pertencem a grupos de risco, como indivíduos na faixa etária de 40 a 70 anos, homens em algumas regiões, usuários de tabaco e álcool, e moradores de áreas com alta prevalência dessas doenças.

Recentemente, a quimioprevenção surgiu como uma abordagem promissora para diminuir a incidência de CEE em pacientes com leucoplasia oral, embora seja crucial selecionar os pacientes com cuidado e monitorar os possíveis efeitos adversos.

A pesquisa voltada para a descoberta de novos agentes quimiopreventivos e biomarcadores continua a ser uma prioridade (Liao et al., 2023).

A cavidade oral apresenta mais de 700 tipos de microrganismos, que podem servir como potentes biomarcadores. Espécies como *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*, apresentando abundância diferencial entre LO e carcinoma de células escamosas (CCE), podem ser particularmente relevantes (Peng et al., 2022; Pietrobon et al., 2021).

De acordo com a última classificação da OMS, a investigação de biomarcadores deve envolver diversos tipos de lesões orais potencialmente malignas (LOPM) com classificação rigorosa, incluindo factores de risco associados, como classificação histopatológica, localização das lesões e hábitos de fumar e beber (Muller & Tilakaratne, 2022; Warnakulasuriya et al., 2021).

A maioria das amostras de LO são obtidas de biópsias, que são inerentemente pequenas. Técnicas como a microdissecção por captura a laser podem facilitar a análise precisa do material.

A inteligência artificial (IA) poderia auxiliar no diagnóstico do CCE e na avaliação do risco de transformação do LO. Através da aprendizagem profunda e da aprendizagem automática, a IA pode analisar grandes conjuntos de dados para identificar os fatores de risco de TM mais relevantes, auxiliando na descoberta de biomarcadores (Ferrer-Sánchez et al., 2022; Tobias et al., 2022; Yang et al., 2022).

Concluindo, ainda não há evidências definitivas para a tradução clínica de biomarcadores para identificar o risco de TM em pacientes com LO. Portanto, pesquisas multicêntricas usando dados multi-ômicos em larga escala com acompanhamento de longo prazo são necessárias para avançar a tradução da pesquisa para a prática clínica, facilitando a medicina de precisão no manejo de pacientes com leucoplasia oral.

13. Progressão e Prognóstico

Na medicina, o termo prognóstico designa-se à previsão da evolução potencial de uma enfermidade. Assim, fatores prognósticos são características do paciente, que podem ser identificadas durante o diagnóstico e as opções de tratamento, as quais influenciam de maneira significativa essa previsão de evolução.

A progressão da Leucoplasia Oral apresenta uma grande variação, sendo compreendida como a trajetória da doença após o diagnóstico acompanhada ao longo do tempo. O percurso pode englobar a ausência de alterações na apresentação clínica, melhorias totais ou parciais, aumento da extensão ou do grau de displasia, transformação em lesão maligna, além do surgimento de novas lesões na cavidade oral.

A regressão espontânea da leucoplasia é extremamente rara; caso a lesão desapareça, deve-se considerar essa ocorrência em relação aos fatores identificados e a um baixo potencial maligno.(Fontoura Nogueira da Cruz et al., 2009).

Outro aspeto relevante a ser considerado é a incidência de recorrência. Certas leucoplasias, como a leucoplasia verrucosa proliferativa, demonstram uma taxa de recorrência superior, alcançando uma taxa global recidiva entre 10% e 35%, variando conforme as definições específicas de recorrência estabelecidas.(Brouns et al., 2013; Fontoura Nogueira da Cruz et al., 2009).

Qualquer leucoplasia pode potencialmente evoluir para carcinoma, mesmo aquelas que, inicialmente, não apresentavam displasia epitelial ou nas quais a displasia estava ausente na biópsia (Reibel, 2003). O principal problema é que a transformação maligna ainda não pode ser prevista com segurança; porém, alguns dados e características específicas podem ajudar a identificar o possível risco de transformação maligna, como já foi descrito no Tópico 8 - Transformação Maligna Da Leucoplasia Oral. De todos estes fatores, a presença de displasia epitelial é atualmente o indicador mais relevante de potencial maligno. O acompanhamento regular desses pacientes é fundamental, geralmente a cada 3, 6 e depois 12 meses, tanto para pacientes tratados quanto para não tratados (Aguirre-Urizar, 2011; Cai et al., 2021; Reibel, 2003).

14.Prevenção

Atualmente não há tratamento conhecido para prevenir o desenvolvimento de leucoplasia oral ou o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas oral de leucoplasia oral, mas acontece que manter um estilo de vida saudável e evitar o tabaco são formas de prevenir ambos.

A promoção da educação em saúde bucal, aliada à motivação para melhorar os hábitos e práticas de higiene oral, deve estar entre as estratégias dos programas de prevenção e controle da Leucoplasia Oral. O consumo de frutas e vegetais frescos também pode desempenhar um papel protetor na prevenção primária de neoplasias orais. A detecção e o tratamento precoces da leucoplasia podem ajudar a diminuir as taxas elevadas de morbidade e mortalidade relacionadas às neoplasias orais. Programas de rastreamento são recomendados para grupos de risco, incluindo pessoas de determinadas faixas etárias (40-70 anos), gênero (homens em alguns países), hábitos de risco (uso de tabaco e álcool), e residentes de regiões com alta prevalência destas patologias. Recentemente, a quimio-prevenção tem sido vista como uma abordagem promissora para reduzir a incidência de CEC em indivíduos com leucoplasia oral. A seleção criteriosa dos pacientes e a supervisão de possíveis efeitos colaterais são fundamentais para o uso seguro e eficaz desses agentes. Além disso, pesquisas futuras devem priorizar a identificação de novos agentes e biomarcadores (Liao et al., 2023).

CONCLUSÃO

Após a leitura e revisão aprofundada de diversos artigos de múltiplos autores sobre LO, a grande incógnita constatada é não existe um único fator que possa ser atribuído ao desenvolvimento primário da doença.

O cancro oral mantém uma taxa de mortalidade elevada, apesar dos avanços na sua prevenção, deteção e tratamento. O diagnóstico tardio, comum em estágios avançados da doença, compromete o sucesso do tratamento. O prognóstico do cancro oral depende da deteção precoce, destacando a importância de identificar Lesões Orais Potencialmente Malignas (LOPM), como a leucoplasia, que precede o desenvolvimento do cancro. Essas lesões, frequentemente assintomáticas, são desafiadoras no diagnóstico, que é feito por exclusão. Embora existam estudos tentando associar características clínicas da leucoplasia ao risco de malignização, ainda não é possível prever de forma definitiva essa transformação.

Perante os factos anteriormente referidos acredito que, deve existir ainda uma maior preocupação por parte das organizações mundiais de investigação sobre a leucoplasia, visto que se ocorrer a deteção precoce desta patologia a probabilidade de desenvolvimento de cancro oral diminui significativamente. Podemos também inferir que a falta de informação sobre a taxa de malignização da LO torna-se uma problemática na prevenção de carcinoma de células escamosas.

Uma possível abordagem que poderia ajudar a investigação e por sua vez, criar uma maior definição desta patologia seria criar campanhas de sensibilização sobre as diferentes alterações da mucosa oral, permitindo uma maior informação da população comum sobre esta doença e outras doenças; garantia-se também o seguimento de casos mais impercetíveis facilitando o diagnóstico da LO; recolha de dados para investigação desta patologia. Em semelhança às ações de sensibilização que ocorrem para outras doenças, tais como HPV, cancro da mama, cancro da pele, HIV etc. que dinamização de informação sobre estas, reduzindo o tabu e preconceitos que a população tem sobre as mesmas; põe à disposição os meios adequados população providenciando maior literacia sobre a doença em sensibilização e/ou outros problemas que possam levar a patologias de maior gravidade como nos casos de cancro.

A um nível mais profissional, a comunidade dentista que deva existir uma maior transparência e insistência sobre possíveis casos com os doentes que estes recorram a biopsias, de forma a garantir maior claridade nos diagnósticos e uma maior perceção da

doença pois existem várias oportunidades de identificar lesões orais potencialmente malignas, especialmente as lesões orais brancas. Embora muitas dessas lesões sejam benignas, como as queratoses friccionais, as leucoplasias devem ser identificadas, diagnosticadas tanto clínica quanto histologicamente, e tratadas de forma distinta das outras lesões brancas.

BIBLIOGRAFIA

- Abadie, W. M., Partington, E. J., Fowler, C. B., & Schmalbach, C. E. (2015). Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 153(4), 504–511. <https://doi.org/10.1177/0194599815586779>
- Aguirre-Urizar, J. M. (2011). Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World Journal of Surgical Oncology*, 9(1), 122. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-122>
- Aguirre-Urizar, J. M., Lafuente-Ibáñez de Mendoza, I., & Warnakulasuriya, S. (2021a). Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Diseases*, 27(8), 1881–1895. <https://doi.org/10.1111/odi.13810>
- Aguirre-Urizar, J. M., Lafuente-Ibáñez de Mendoza, I., & Warnakulasuriya, S. (2021b). Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Diseases*, 27(8), 1881–1895. <https://doi.org/10.1111/odi.13810>
- Amagasa, T., Yamashiro, M., & Uzawa, N. (2011). Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *International Journal of Clinical Oncology*, 16(1), 5–14. <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0157-3>
- Anura, A. (2014). Traumatic oral mucosal lesions: a mini review and clinical update. In *Oral Health and Dental Management* (pp. 254–259).
- Babu, Na., Rajesh, E., Krupaa, J., & Gnananandar, G. (2015). Genodermatoses. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 7(5), 203. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.155903>
- Bagan, J., Scully, C., Jimenez, Y., & Martorell, M. (2010). Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Diseases*, 16(4), 328–332. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01632.x>
- Bánóczy, J., Gintner, Z., & Dombi, C. (2001). Effect of smoking on the development of oral leukoplakia. *Fogorvosi szemle*, 94(3), 91–96.
- Baruchin, A. M., Lustig, J. 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)
- Batsakis, J. G., Suarez, P., & El-Naggar, A. K. (1999). Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncology*, 35(4), 354–359. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(99\)00007-X](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(99)00007-X)
- Betz, S. J. (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, E., Baart, J., Karagozoglu, K., Aartman, I., Bloemena, E., & van der Waal, I. (2013). Treatment results of CO2 laser vaporisation in a cohort of 35 patients with oral leukoplakia. *Oral Diseases*, 19(2), 212–216. <https://doi.org/10.1111/odi.12007>

- Bui, T., Young, J. W., Frausto, R. F., Markello, T. C., Glasgow, B. J., & Aldave, A. J. (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>
- Cai, X., Zhang, J., Han, Y., Tang, Q., Zhang, H., & Li, T. (2021). Development and validation of a nomogram prediction model for malignant transformation of oral potentially malignant disorders. *Oral Oncology*, 123, 105619. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105619>
- Cam, K., Santoro, A., & Lee, J. B. (2012). Oral frictional hyperkeratosis (morsicatio buccarum): an entity to be considered in the differential diagnosis of white oral mucosal lesions. Em *Skinmed: Vol. 10 (2)* (pp. 114–115).
- Cantile, T., Coppola, N., Caponio, V. C. A., Russo, D., Bucci, P., Spagnuolo, G., Mignogna, M. D., & Leuci, S. (2021). Oral Mucosa and Nails in Genodermatoses: A Diagnostic Challenge. *Journal of Clinical Medicine*, 10(22), 5404. <https://doi.org/10.3390/jcm10225404>
- Capella, D. L., Gonçalves, J. M., Abrantes, A. A. A., Grando, L. J., & Daniel, F. I. (2017). Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 83(5), 585–593. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.12.005>
- Carrard, V., & van der Waal, I. (2017). A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 0–0. <https://doi.org/10.4317/medoral.22292>
- Chaturvedi, A. K., Udaltsova, N., Engels, E. A., Katznel, J. A., Yanik, E. L., Katki, H. A., Lingen, M. W., & Silverberg, M. J. (2020). 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>
- Dharman, S., & Arvind, M. (2016). Darier's disease - Oral, general and histopathological features in a 7 year old child. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 34(2), 177. <https://doi.org/10.4103/0970-4388.180449>
- 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)
- Dionne, K. R., Warnakulasuriya, S., Binti Zain, R., & Cheong, S. C. (2015). Potentially malignant disorders of the oral cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory. *International Journal of Cancer*, 136(3), 503–515. <https://doi.org/10.1002/ijc.28754>
- Dost, F., Lê Cao, K., Ford, P. J., Ades, C., & Farah, C. S. (2014). Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(3), 343–352. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.09.017>

- Dost, F., Lê Cao, K.-A., Ford, P. J., & Farah, C. S. (2013). A retrospective analysis of clinical features of oral malignant and potentially malignant disorders with and without oral epithelial dysplasia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(6), 725–733. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.08.005>
- 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, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2020/9296768>
- Farenzena, K. 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/10.15603/2176-1000/odonto.v20n40p57-66>
- Ferrer-Sánchez, A., Bagan, J., Vila-Francés, J., Magdalena-Benedito, R., & Bagan-Debon, L. (2022). Prediction of the risk of cancer and the grade of dysplasia in leukoplakia lesions using deep learning. *Oral Oncology*, 132, 105967. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105967>
- 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.org/10.22456/2177-0018.2451>
- Gangadharan, P., & Paymaster, J. C. (1971). Leukoplakia—An Epidemiologic Study of 1504 Cases Observed at the Tata Memorial Hospital, Bombay, India. *British Journal of Cancer*, 25(4), 657–668. <https://doi.org/10.1038/bjc.1971.81>
- Giannetti, L., Diago, A. M. Dello, & Spinass, E. (2018). Oral Lichen planus. In *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents: Vol. 32(2)* (pp. 391–395).
- Gillenwater, A. M., Vigneswaran, N., Fatani, H., Saintigny, P., & El-Naggat, A. K. (2013). Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL). *Advances in Anatomic Pathology*, 20(6), 416–423. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3182a92df1>
- Gupta, P. C., Mehta, F. S., Daftary, D. K., Pindborg, J. J., Bhonsle, R. B., Jalnawalla, P. N., Sinor, P. N., Pitkar, V. K., Murti, P. R., Irani, R. R., Shah, H. T., Kadam, P. M., Iyer, K. S. S., Iyer, H. M., Hegde, A. K., Chandrashekar, G. K., Shroff, B. C., Sahiar, B. E., & Mehta, M. N. (1980). Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 8(6), 287–333. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1980.tb01302.x>
- Hansen, L. S., Olson, J. A., & Silverman, S. (1985). Proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 60(3), 285–298. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90313-5](https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90313-5)
- Holmstrup, P., Vedtofte, P., Reibel, J., & Stoltze, K. (2007). Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(5), 262–266. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00513.x>

- Hsue, S., Wang, W., Chen, C., Lin, C., Chen, Y., & Lin, L. (2007). Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(1), 25–29. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00491.x>
- Jones, K., & 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/10.12788/j.sder.2015.0180>
- Koruyucu, M., Barlak, P., & Seymen, F. (2014). Oral and Dental Findings of Dyskeratosis Congenita. *Case Reports in Dentistry*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/454128>
- Lee, J.-J., Hung, H.-C., Cheng, S.-J., Chen, Y.-J., Chiang, C.-P., Liu, B.-Y., Jeng, J.-H., Chang, H.-H., Kuo, Y.-S., Lan, W.-H., & Kok, S.-H. (2006). Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: Prevalence and risk factors. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(4), 472–480. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.024>
- Liao, Y., Chou, W., Chang, C., Lin, M., Wang, C., Lou, P., & Chen, T. (2023). Chemoprevention of oral cancer: A review and future perspectives. *Head & Neck*, 45(4), 1045–1059. <https://doi.org/10.1002/hed.27301>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), e1–e34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
- Lodi, G., Franchini, R., Warnakulasuriya, S., Varoni, E. M., Sardella, A., Kerr, A. R., Carrassi, A., MacDonald, L. C., & Worthington, H. V. (2016). Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001829.pub4>
- Lodi, G., Sardella, A., Bez, C., Demarosi, F., & Carrassi, A. (2006). Interventions for treating oral leukoplakia. Em G. Lodi (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001829.pub3>
- Lorini, L., Bescós Atín, C., Thavaraj, S., Müller-Richter, U., Alberola Ferranti, M., Pamias Romero, J., Sáez Barba, M., de Pablo García-Cuenca, A., Braña García, I., Bossi, P., Nuciforo, P., & Simonetti, S. (2021). Overview of Oral Potentially Malignant Disorders: From Risk Factors to Specific Therapies. *Cancers*, 13(15), 3696. <https://doi.org/10.3390/cancers13153696>
- Martelli, H., Pereira, S. M., Rocha, T. M., Nogueira dos Santos, P. L. A., Batista de Paula, A. M., & Bonan, P. R. F. (2007). White sponge nevus: report of a three-generation family. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103(1), 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.05.029>

- Meddeb, M., Chokri, A., Hammedi, F., Masmoudi, K., Hentati, H., & Selmi, J. (2016). *Oral leukoplakia: risk of malignant transformation and the importance of surgical excision*. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:44040681>
- Meisel, P., Dau, M., Sümrig, W., Holtfreter, B., Houshmand, M., Nauck, M., & Kocher, 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>
- Mello, F. W., Miguel, A. F. P., Dutra, K. L., Porporatti, A. L., Warnakulasuriya, S., Guerra, E. N. S., & Rivero, E. R. C. (2018). Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(7), 633–640. <https://doi.org/10.1111/jop.12726>
- Miller, C. S., & Johnstone, B. M. (2001). Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 91(6), 622–635. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.115392>
- Mohammed, F., & Fairozekhan, A. T. (2023, Julho 17). *Oral Leukoplakia*. StatPearls [Internet].
- Monteiro, L.S., Amaral, J.B., Vizcaino, J.R., Lopes, C.A., & Torres, F.O. (2014). A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the North of Portugal. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e120–e126. <https://doi.org/10.4317/medoral.19090>
- Müller, S. (2019). Frictional Keratosis, Contact Keratosis and Smokeless Tobacco Keratosis: 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>
- Muller, S., & Tilakaratne, W. M. (2022). Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head and Neck Pathology*, 16(1), 54–62. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01402-9>
- Muse, M. E., & Crane, J. S. (2020). *Actinic Cheilitis*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551553/>
- 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>
- Napier, S. S., & Speight, P. M. (2008). Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x>
- Nielsen, H., Norrild, B., Vedtofte, P., Prætorius, F., Reibel, J., & Holmstrup, P. (1996). Human papillomavirus in oral premalignant lesions. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*, 32(4), 264–270. [https://doi.org/10.1016/0964-1955\(96\)00011-5](https://doi.org/10.1016/0964-1955(96)00011-5)
- Odell, E., Kujan, O., Warnakulasuriya, S., & Sloan, P. (2021). Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Diseases*, 27(8), 1947–1976. <https://doi.org/10.1111/odi.13993>

- Palaia, G., Bellisario, A., Pampera, R., Pippi, R., & Romeo, U. (2021). Oral Proliferative Verrucous Leukoplakia: Progression to Malignancy and Clinical Implications. Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 13(16), 4085. <https://doi.org/10.3390/cancers13164085>
- 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/10.15386/mpr-1439>
- Peng, X., Cheng, L., You, Y., Tang, C., Ren, B., Li, Y., Xu, X., & Zhou, X. (2022). Oral microbiota in human systematic diseases. *International Journal of Oral Science*, 14(1), 14. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7>
- 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)
- Pietrobon, G., Tagliabue, M., Stringa, L. M., De Berardinis, R., Chu, F., Zocchi, J., Carlotto, E., Chiocca, S., & Ansarin, M. (2021). Leukoplakia in the Oral Cavity and Oral Microbiota: A Comprehensive Review. *Cancers*, 13(17), 4439. <https://doi.org/10.3390/cancers13174439>
- Pindborg, J. J., Jølst, O., Renstrup, G., & Roed-Petersen, B. (1968). Studies in oral leukoplakia: A preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. *The Journal of the American Dental Association*, 76(4), 767–771. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1968.0127>
- Praetorius, F. (1997). HPV-associated diseases of oral mucosa. *Clinics in Dermatology*, 15(3), 399–413. [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(96\)00157-5](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(96)00157-5)
- Pritzker, K. P. H., Darling, M. R., Hwang, J. T.-K., & Mock, D. (2021). Oral Potentially Malignant Disorders (OPMD): What is the clinical utility of dysplasia grade? *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 21(3), 289–298. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1898949>
- Reibel, J. (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>
- Renstrup, G. (1970). Occurrence of candida in oral leukoplakias. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section B Microbiology and Immunology*, 78B(4), 421–424. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1970.tb04322.x>
- Rubert, A., Bagán, L., & Bagán, J. V. (2020). Oral leukoplakia, a clinical-histopathological study in 412 patients. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, e540–e546. <https://doi.org/10.4317/jced.57091>
- Scheifele, C., & Reichart, P. A. (2003). Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia? *Oral Oncology*, 39(5), 470–475. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(03\)00006-X](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(03)00006-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. (2014). Challenges in predicting which oral mucosal potentially malignant disease will progress to neoplasia. *Oral Diseases*, 20(1), 1–5. <https://doi.org/10.1111/odi.12208>
- Shareef, S., & Etefagh, L. (2023, Julho 31). *Geographic Tongue*. StatPearls [Internet].
- Shield, K. D., Ferlay, J., Jemal, A., Sankaranarayanan, R., Chaturvedi, A. K., Bray, F., & Soerjomataram, I. (2017). The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 51–64. <https://doi.org/10.3322/caac.21384>
- Silverman, S., Lozada-Nur, F., & Migliorati, C. (1985). Clinical efficacy of prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases: A study of fifty-five patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 59(4), 360–363. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90060-X](https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90060-X)
- Speight, P. M., Khurram, S. A., & Kujan, O. (2018). Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 612–627. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.011>
- Srivastava, S., & Grizzle, W. E. (2011). Biomarkers and the genetics of early neoplastic lesions. *Cancer Biomarkers*, 9(1–6), 41–64. <https://doi.org/10.3233/CBM-2011-0204>
- Staines, K., & Rogers, H. (2017). Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: a review for dental practitioners. *British Dental Journal*, 223(9), 655–661. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.881>
- Sundberg, J., Korytowska, M., Holmberg, E., Bratel, J., Wallström, M., Kjellström, E., Blomgren, J., Kovács, A., Öhman, J., Sand, L., Hirsch, J.-M., Giglio, D., Kjeller, G., & Hasséus, B. (2019). Recurrence rates after surgical removal of oral leukoplakia—A prospective longitudinal multi-centre study. *PLOS ONE*, 14(12), e0225682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225682>
- 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., Brizuela, M., & Raja, A. (2023, Julho 4). *Oral Candidiasis*. StatPearls [Internet].
- Tobias, M. A. S., Nogueira, B. P., Santana, M. C. S., Pires, R. G., Papa, J. P., & Santos, P. S. S. (2022). Artificial intelligence for oral cancer diagnosis: What are the possibilities? *Oral Oncology*, 134, 106117. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.106117>
- Torrejón-Moya, A., Jané-Salas, E., & López-López, J. (2020). Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 49(5), 404–408. <https://doi.org/10.1111/jop.12999>
- Van der Waal, I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncology*, 45(4–5), 317–323. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.016>

- Van der Waal, I. (2019). Oral leukoplakia: A diagnostic challenge for clinicians and pathologists. *Oral Diseases*, 25(1), 348–349. <https://doi.org/10.1111/odi.12976>
- Villa, A., Menon, R., Kerr, A., De Abreu Alves, F., Guollo, A., Ojeda, D., & Woo, S. (2018). Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Diseases*, 24(5), 749–760. <https://doi.org/10.1111/odi.12830>
- Villa, A., & Woo, S. Bin. (2017). Leukoplakia—A Diagnostic and Management Algorithm. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(4), 723–734. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.10.012>
- 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, T., Wang, L., Yang, H., Lu, H., Zhang, J., Li, N., & Guo, C. (2019). Development and validation of nomogram for prediction of malignant transformation in oral leukoplakia: A large-scale cohort study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 48(6), 491–498. <https://doi.org/10.1111/jop.12862>
- Wang, Y.-Y., Tail, Y.-H., Wang, W.-C., Chen, C.-Y., Kao, Y.-H., Chen, Y.-K., & Chen, C.-H. (2014). Malignant transformation in 5071 southern Taiwanese patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *BMC Oral Health*, 14(1), 99. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-99>
- Warnakulasuriya, S. (2020). Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncology*, 102, 104550. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104550>
- Warnakulasuriya, S., Johnson, Newell. W., & Van Der Waal, I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(10), 575–580. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>
- Warnakulasuriya, S., Kovacevic, T., Madden, P., Coupland, V. H., Sperandio, M., Odell, E., & Møller, H. (2011). Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 40(9), 677–683. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01054.x>
- Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. V., González-Moles, M. Á., Kerr, A. R., Lodi, G., Mello, F. W., Monteiro, L., Ogden, G. R., Sloan, P., & Johnson, N. W. (2021). 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*, 27(8), 1862–1880. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2024). Head and Neck Tumours. Em *WHO Classification of Tumours* (5.^a ed., Vol. 9).

- Yang, S. Y., Li, S. H., Liu, J. L., Sun, X. Q., Cen, Y. Y., Ren, R. Y., Ying, S. C., Chen, Y., Zhao, Z. H., & Liao, W. (2022). Histopathology-Based Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma Using Deep Learning. *Journal of Dental Research*, 101(11), 1321–1327. <https://doi.org/10.1177/00220345221089858>
- Zavras, A. I., Douglass, C. W., Joshipura, K., Wu, T., Laskaris, G., Petridou, E., Dokianakis, G., Segas, J., Lefantzis, D., Nomikos, P., Wang, Y. 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)
- 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), 645. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03342-y>
- Zide, M. F. (2008). Actinic Keratosis: From the Skin to the Lip. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(6), 1162–1176. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.01.047>