



www4.fsnet.com.br/revista

Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 6, n. 1, art. 5, p. 68-84, jan./jun.2019

ISSN Eletrônico: 2358-7946

<http://dx.doi.org/10.12819/rsf.2019.6.1.5>

Os Desafios do Diagnóstico e Manejo Clínico da Leucoplasia Oral: Um Estudo Bibliométrico

Challenges of Diagnosis and Clinical Management of Oral Leukoplakia: A Bibliometric Study

José Carlos Costa dos Santos Júnior

Graduando do curso de Odontologia da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana

E-mail: joesant82@gmail.com

Sarah Kelly Carneiro da Silva

Graduando do curso de Odontologia da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana

E-mail: silvacarneirosk@gmail.com

Camila Santos Soares

Graduando do curso de Odontologia da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana

E-mail: camilassoares13@gmail.com

Valéria Souza Freitas

Doutora em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte

E-mail: valeria.souza.freitas@gmail.com

Alessandra Lais Pinho Valente Pires

Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual de Feira de Santana

E-mail: lecavalent@hotmail.com

Endereço: José Carlos Costa dos Santos Júnior

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF)
-Avenida Luís Eduardo Magalhães, s/n - Subaé, Feira de Santana - BA, CEP: 44079-002, Brasil.

Endereço: Sarah Kelly Carneiro da Silva

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF)
-Avenida Luís Eduardo Magalhães, s/n - Subaé, Feira de Santana - BA, CEP: 44079-002, Brasil.

Endereço: Camila Santos Soares

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF)
-Avenida Luís Eduardo Magalhães, s/n - Subaé, Feira de Santana - BA, CEP: 44079-002, Brasil.

Endereço: Valéria Souza Freitas

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF)
-Avenida Luís Eduardo Magalhães, s/n - Subaé, Feira de Santana - BA, CEP: 44079-002

Endereço: Alessandra Lais Pinho Valente Pires

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF)
-Avenida Luís Eduardo Magalhães, s/n - Subaé, Feira de Santana - BA, CEP: 44079-002

Editor-Chefe: Dr. Tonny Kerley de Alencar Rodrigues

Artigo recebido em 03/08/2019. Última versão recebida em 15/08/2019. Aprovado em 16/08/2019.

Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review (avaliação cega por dois avaliadores da área).

Revisão: Gramatical, Normativa e de Formatação



RESUMO

Introdução: A Leucoplasia Oral (LO) é a mais frequente desordem potencialmente maligna da cavidade bucal, que expõe uma íntima correlação com o carcinoma de células escamosas. **Objetivo:** Revisar a literatura indicando os aspectos de interesse dos cirurgiões-dentistas sobre as características clínicas, histopatológicas e manejo clínico da leucoplasia, ressaltando a importância do seu diagnóstico precoce. **Metodologia:** Realizou-se um estudo bibliométrico, mediante pesquisa nas bases de dados: Portal acadêmico do CAPES, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED, em que foram incluídos artigos científicos em português, espanhol e inglês, no período de 2000 a 2019. **Resultados:** Foram encontrados 693 artigos, sendo que, após análise dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 33 artigos. A etiologia da LO permanece incerta. Apresenta-se frequentemente em região de mucosa jugal e língua. Dificuldades são estabelecidas no diagnóstico pela semelhança com outras lesões orais brancas. O exame histopatológico é o padrão-ouro para diagnóstico e para avaliar o seu potencial de transformação maligna. **Conclusão:** Os profissionais devem ter conhecimento sobre a LO devido à semelhança que compartilha com outras lesões brancas, por seu potencial de malignização e o seu impacto na qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Câncer Oral. Leucoplasia Oral. Diagnóstico Precoce.

ABSTRACT

Introduction: Leukoplakia is the most frequent potentially malignant disorder of the oral cavity, in which it exhibits an intimate correlation with squamous epithelial carcinoma. **Objective:** Review the literature indicating the aspects of interest of dental surgeons about the clinical, histopathological and clinical management of LO, emphasizing the importance of early diagnosis. **Methodology:** A review of the literature was carried out by searching the databases: CAPES, SciELO, Virtual Health Library (VHL) and PubMed. Where the inclusion criteria were: scientific articles in portuguese, spanish and english, from 2000-2019. **Results:** We found 693 articles, and after analyzing the exclusion criteria, 33 articles were identified for review. The etiology of LO remains uncertain. It often presents in the region of the jugal mucosa and tongue. Difficulties are established in the diagnosis by resemblance to other white oral lesions. Histopathological examination is the gold standard for diagnosis and for assessing its potential for malignant transformation. **Conclusion:** It is corroborated that the dentist should be aware of the LO due to the similarity he shares with other white lesions, its potential for malignancy and its impact on the patient's quality of life.

Keywords: Oral cancer. Oral Leukoplakia. Early Diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

A região da cabeça e pescoço apresenta múltiplos sítios anatômicos que podem ser afetados por um processo neoplásico maligno, com destaque para a cavidade oral (ARAYA, 2018). O Carcinoma de Células Escamosas (CCE) é o tumor que representa mais de 90% das lesões malignas localizadas na boca, tendo sido documentado em associação ou precedido por uma lesão denominada de potencialmente maligna, como é caso da leucoplasia (MESSADI, 2013; RAMOS *et al.*, 2017).

As Desordens Potencialmente Malignas Oraís (DPMO) foram classificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), 2007, como alterações teciduais que podem assumir o caráter de tumor maligno, a qualquer tempo, mas, por outro lado, podem permanecer estáveis (MULLER, 2018). Essas lesões, ao sofrerem o processo de malignização, entram em um estado de maior agressividade biológica e são acompanhadas por alterações teciduais mais severas (RAMOS *et al.*, 2017).

A Leucoplasia Oral (LO) é a mais comum das DPMO, sendo definida como placa branca, não removível à raspagem e que não pode ser classificada clínica ou patologicamente como outra doença (MULLER, 2018). Esta terminologia é estritamente clínica e não implica uma alteração histopatológica específica. Microscopicamente, a LO pode apresentar diferentes alterações morfológicas no tecido epitelial, como hiperplasia, hiperqueratose, acantose ou mesmo displasia (VILLA; SONIS, 2017).

A etiologia da LO permanece desconhecida, porém estudos sugerem o tabaco e álcool como fatores de risco mais importantes para desenvolvimento e progressão da patologia (MESSADI, 2013; WARNKULASURIYA; ARIYAWARDANA, 2016; RAMOS *et al.*, 2017). O exame histopatológico deve ser realizado para identificar a displasia epitelial oral, indicador para transformação e progressão maligna (LOMBARDO *et al.*, 2018; MORTAZAVI *et al.*, 2019).

O processo de diagnóstico da leucoplasia é um tanto complexo, não só pela diversidade de seu aspecto clínico, mas também pela ausência de sintomatologia. Torna-se necessário fazer diagnóstico diferencial com outras lesões orais brancas, já que estas podem representar um amplo espectro de alterações com etiologia e prognóstico variados (MULLER, 2018; MORTAZAVI *et al.*, 2019).

É de fundamental importância a atenção dos profissionais na identificação dos DPMO e avaliação dos possíveis fatores associados ao seu desenvolvimento e progressão, a fim de garantir diagnóstico precoce e, conseqüentemente, melhor prognóstico e qualidade de vida aos

pacientes. Portanto, durante consultas odontológicas, essas lesões devem ter seu comportamento biológico estabelecido, para a proposição de terapêutica individualizada (DIONNE *et al.*, 2015; AWADALLAH *et al.*, 2018).

Considerando o potencial de malignização e o seu impacto na qualidade de vida dos pacientes, este artigo objetiva revisar a literatura, indicando os aspectos de interesse dos cirurgiões-dentistas sobre as características clínicas, histopatológicas e manejo clínico da LO, além de apresentar uma árvore de decisão para diagnóstico de lesões orais brancas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliométrico, em que foram utilizados artigos científicos indexados do Portal Acadêmico da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); da Biblioteca Virtual de saúde (BVS); da *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed).

2.1 Critérios de elegibilidade dos estudos

Nesse estudo empregaram-se tais critérios de inclusão: artigos científicos, publicados na íntegra, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol, entre os anos de 2000 até março de 2019, na modalidade de revisão de literatura, revisão sistemática, relatos de casos, estudos epidemiológicos e estudos experimentais que abordassem o tema. Os critérios de exclusão foram: cartas ao editor e aqueles que se apresentavam em duplicata.

2.2 Estratégias de busca

As palavras-chaves utilizadas na busca foram selecionadas previamente, identificando-se descritores consultados no *MeSH* (*Medical Subject Headings*) e no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Os descritores foram: “*Oral cancer*”; “*Squamous cell carcinoma*”; “*Squamous carcinoma*”; “*Oral leukoplakia*”; “*Precancerous condition*”; “*Early diagnosis*” e seus correspondentes em português e espanhol. Após testar os termos isoladamente, identificando grafias alternativas e sinônimos, foram estabelecidos os descritores utilizados para compor as estratégias de busca, combinando-os com auxílio de operadores booleanos AND e OR (Tabela 1).

Tabela 1 - Estratégias de busca

1^a	<i>(Oral cancer OR Squamous cell carcinoma OR Squamous Carcinoma)</i> AND <i>Early diagnosis</i>
2^a	<i>(Precancerous condition OR Oral leukoplakia)</i> AND <i>Early diagnosis</i>

2.3 Seleção dos estudos

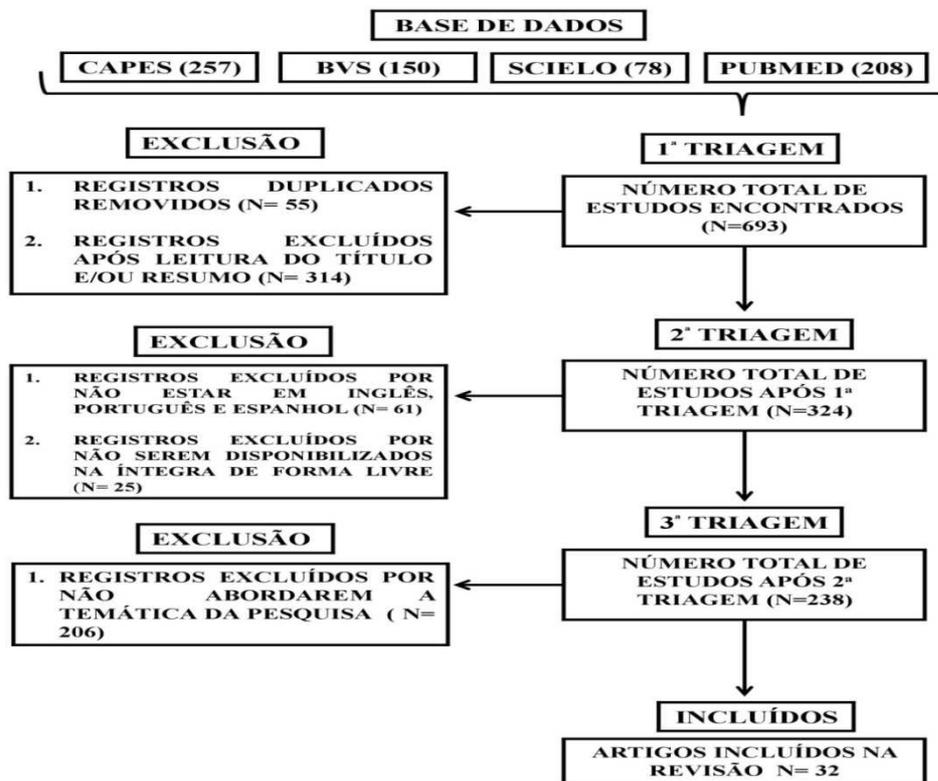
Foi realizada uma leitura seletiva dos títulos e, posteriormente, uma análise dos resumos dos artigos. A pesquisa foi conduzida utilizando o programa *State of the Art through Systematic Review* (START), disponibilizado pelo Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software (LAPES), da Universidade Federal de São Carlos, São Paulo. Através deste programa, foram listados os artigos e identificados aqueles que se enquadravam nos critérios supracitados, por meio de uma leitura do título e resumo por dois pesquisadores, a fim de incluir apenas trabalhos com 100% de concordância entre eles. Em caso de dúvida na inclusão do artigo no estudo, nova leitura era feita em conjunto até chegar a uma decisão final. Vale ressaltar que uma busca manual foi feita nas referências dos estudos selecionados.

3 RESULTADOS

3.1 Caracterização dos estudos

Após realização da busca nas bases de dados propostas, obteve-se um total de 693 artigos. Destes, 314 publicações foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão, por meio da leitura de seus títulos e/ou resumos e 55 por apresentarem duplicidade. Em seguida, excluíram-se mais 206, após a leitura de seus conteúdos na íntegra, por não abordarem a temática, 24 por estarem em outra língua, 37 por não se encontrarem em formato de artigo e 25 por não serem disponibilizados na íntegra de forma livre. Esse processo resultou em 33 artigos (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 - Fluxograma dos estudos contemplados na amostra da pesquisa



Na Tabela 2 são dispostas as informações extraídas dos trabalhos analisados quanto ao ano de publicação, língua de publicação, local de origem do estudo e desenhos metodológicos.

Tabela 2 – Características gerais dos estudos incluídos na revisão.

Características	N=33	%
Ano de publicação (N=33)		
2000-2003	3	9,1
2004-2007	3	9,1
2008-2011	2	6,1
2012-2015	7	21,2
2016-2019	18	54,5
Língua (N=33)		
Português	11	33,3
Inglês	16	48,6
Espanhol	6	18,1
Local de origem do estudo (N=33)		
América do Norte	6	18,1
Europa	3	9,1
Ásia	5	15,1
América do Sul	15	45,6

Oceania	1	3,0
América Central	3	9,1
Tipo de estudo (N=33)		
Epidemiológico	8	24,1
Revisão de literatura	15	45,6
Relato de caso	5	15,1
Experimental	3	9,1
Revisão sistemática	2	6,1
Total	33	100

3.2 Definição e Etiologia

O termo leucoplasia vem do Grego que é a combinação de duas palavras: *λευχο* (leuko – branco) e *πλακος* (plakos – placa) (RAMOS *et al.*, 2017). Foi descrita pela primeira vez por Erno Schwimmer, em 1877, como uma lesão de coloração branca localizada em língua, que provavelmente estava ligada a sífilis (glossite sífilítica) (NASCIMENTO *et al.*, 2011; RAMOS *et al.*, 2017). A definição do termo “leucoplasia” foi realizada pela primeira vez em 1985 para caracterizar lesões brancas idiopáticas mais frequentes da cavidade bucal, desenvolvendo-se em qualquer região (NASCIMENTO *et al.*, 2011).

A OMS descreveu sobre a LO, 2005, como mancha ou placa branca, que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como qualquer outra doença (GÓES *et al.*, 2007; LIU *et al.*, 2017), sendo que, na nova classificação em 2007, define o termo para identificar placas brancas de risco questionável depois de excluir (outras) doenças ou distúrbios que não carregam risco de câncer (ABE *et al.*, 2016; VILLA, SONIS, 2017; WAAL, 2019).

A etiologia da doença é desconhecida, porém inúmeras pesquisas vêm identificando fatores associados ao desenvolvimento e progressão desta lesão, como é o caso do tabaco, álcool, radiação ultravioleta, idade avançada, infecção por *Candida albicans* e infecções virais (PETRUZZI *et al.*, 2012; RAMOS *et al.*, 2017; RODRIGUEZ-ARCHILLA; GARCIA-GAMEZ, 2018).

O tabaco está entre os fatores mais relacionados com a gênese da LO (KUSTNER; COSTA; LÓPEZ, 2004; SILVEIRA *et al.*, 2009). Em estudo, Pérez, Castillo e González (2014) evidenciaram que a quantidade de cigarros, nas suas diferentes formas, juntamente com o tempo do hábito de fumar são fatores agregantes para o desenvolvimento e progressão dessa lesão branca. O mecanismo de ação do tabaco se dá por duas vias: uma direta e outra

indireta, ou seja, por meio de alterações secundárias. Indiretamente o tabaco age modificando a composição da microbiota oral e vascularização dessa mucosa. Já na forma direta, a ação ocorre alcançando seu efeito indutor de três maneiras: irritação física, devido ao calor que é liberado durante a queima; estresse químico, como resultado da produção de substâncias irritantes na sua combustão e mecanicamente, por contato repetido com a mesma área da cavidade oral (SILVA *et al.*, 2007; PÉREZ; CASTILLO; GONZÁLEZ, 2014).

3.3 Perfil epidemiológico, características clínicas e histopatológicas

A LO é a mais frequente DPMO, com alta prevalência (SILVEIRA *et al.*, 2009; GÓES *et al.*, 2007). Acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, a partir da quarta década de vida (PÉREZ, CASTILLO, GONZÁLEZ, 2014; RAMOS *et al.*, 2017). Os sítios anatômicos mais frequentes são mucosa jugal e língua, embora outras localizações, como mucosa alveolar, língua, lábio, palato duro, palato mole, assoalho de boca e gengiva são também observados (SILVA *et al.*, 2007; SILVEIRA *et al.*, 2009).

Clinicamente, a leucoplasia pode ter diversos aspectos e sua aparência clínica se modifica ao longo do tempo. Inicialmente surge como placa ou mancha branco-acinzentada, levemente elevada com bordas bem delimitadas ou gradualmente misturadas com o tecido adjacente normal (RODRIGUES *et al.*, 2000; GÓES *et al.*, 2007; NASCIMENTO *et al.*, 2011). Com o tempo, as lesões tornam-se mais espessas, extensas lateralmente e com a coloração mais esbranquiçada e podem apresentar alterações na superfície como fissuras, aspecto nodular ou verrucoso (GÓES *et al.*, 2007; RAMOS *et al.*, 2017).

As leucoplasias classificam-se em dois tipos: homogênea e não homogênea. O tipo homogêneo é caracterizado pela presença de lesão predominantemente branca, de superfície plana, fina, que pode exibir fendas superficiais com aspecto liso, enrugado ou corrugado, e textura consistente. Já o tipo não homogêneo é caracterizado por uma lesão predominantemente branca, que pode ter superfície irregular, nodular ou exofítica, cujas zonas brancas podem coexistir com zonas avermelhadas, o que caracteriza a condição nomeada de eritroleucoplasia (GÓES *et al.*, 2007; NASCIMENTO *et al.*, 2011; LOMBARDO *et al.*, 2018).

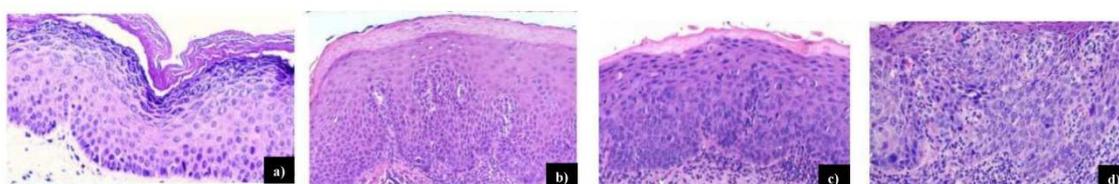
Dentre as variantes clínicas da LO, existe a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP). Esta é a entidade mais agressiva com uma taxa de transformação maligna de 61%, sendo capaz de progredir para um Carcinoma Verrucoso ou CCE. A LVP pode envolver um único sítio grande, mas, frequentemente, é multifocal, regularmente ocorrendo na gengiva e

língua. A LVP é mais comum em mulheres e geralmente não está associada tabagismo. (FERNÁNDEZ; MARSHALL; ESGUEP, 2013; VILLA; SONIS, 2017; AWADALLAH *et al.*, 2018). Clinicamente se manifesta como uma placa branca, irregular, exofítica com superfície papilomatosa e com discreta tendência a disseminação (FERNÁNDEZ; MARSHALL; ESGUEP, 2013).

Quanto aos aspectos histopatológicos da LO, pode ser observado na morfologia epitelial: hiperqueratose, acantose, atrofia do epitélio, diferentes graus de displasia e infiltrado inflamatório crônico no tecido conjuntivo subjacente (SILVA *et al.*, 2007; NASCIMENTO *et al.*, 2011). As características histopatológicas não estão, necessariamente, associadas ao aspecto clínico das lesões (LOMBARDO *et al.*, 2018).

A OMS, 2017, classificou em três níveis a displasia epitelial: leve, moderada e severa (Figura 1). Carcinoma *in situ* é colocado como sinônimo de displasia severa neste atual sistema de classificação. A displasia leve está confinada ao terço inferior do epitélio (camada basal e parabasal) exibindo alterações citológicas e/ou arquiteturais. Enquanto que a displasia moderada apresenta maturação desordenada da camada basal que se estende até a porção média da camada espinhosa (terço médio). Já a displasia severa/carcinoma *in situ* revela a extensão anormal da maturação das células basais até um nível acima do ponto médio do epitélio (terço superior) para toda a espessura do epitélio (PAHWA *et al.*, 2018; UPADHYAYA *et al.*, 2018).

Figura 1 – Gradação histológica da nova classificação da displasia epitelial segundo OMS (2017)



Fonte: Modificado de Muller (2018)

Características da arquitetura da displasia epitelial oral incluem aumento de número de figuras mitóticas (**a**- displasia leve) 200x; perda de polaridade das células basais (**b**- moderada) 200x; estratificação epitelial irregular e perda de coesão celular epitelial (**c**- severa/carcinoma *in situ*) 200x; queratinização prematura observada no terço inferior do epitélio, juntamente com a perda da polaridade das células basais (**d**- severa/ carcinoma *in situ*) 300x.

3.4 Árvore de decisão para diagnóstico de lesões brancas

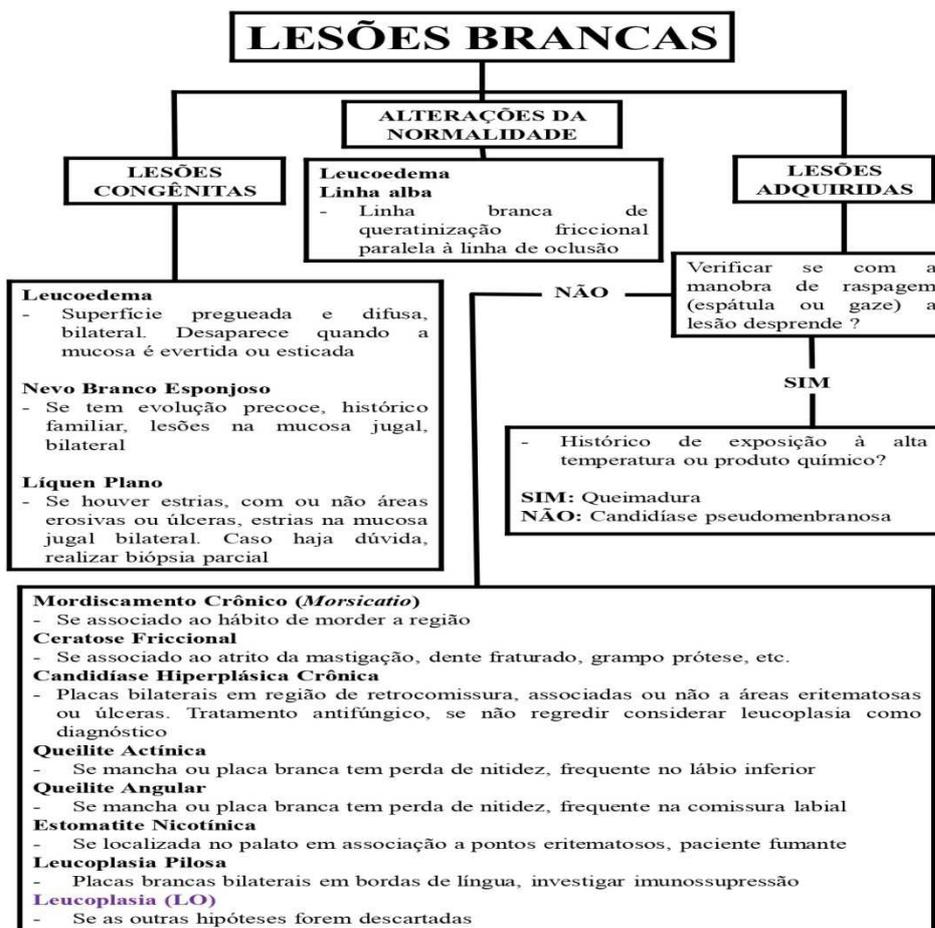
O diagnóstico de lesões brancas, que é representado por um amplo espectro de lesões orais, pode ser bastante desafiador. Algumas lesões têm muita semelhança clínica com a LO, tais como *Morsicatio buccarum*, líquen plano oral, ceratose friccional, estomatite nicotínica, candidíase, nevo branco esponjoso, linha alba e leucoedema. (GÓES *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2007; PEREIRA *et al.*, 2012).

A identificação de certas características clássicas auxilia na distinção entre elas, no entanto, outras características podem dificultar a hipótese de diagnóstico (SILVA, RAMALHO, 2018; MORTAZAVI *et al.*, 2019). As Árvores de Decisão são representações simples do conhecimento e um meio eficiente de construir classificadores que predizem classes baseadas nos valores de atributos de um conjunto de dados clínicos (MORTAZAVI *et al.*, 2019). Dessa forma, a fim de ajudar a estabelecer um diagnóstico lógico, por meio de um método de progressão gradual para lesões brancas orais, de acordo com suas características clínicas, segue-se exposta na Figura 2 uma lógica de decisão.

Para se caminhar em direção ao diagnóstico clínico de LO, em um primeiro passo, deve-se descartar a hipótese de a lesão não ser uma variação do padrão da normalidade (como leucoedema ou linha alba), em sequência, identificar se a lesão é removida por raspagem (o que coloca em hipótese diagnóstica a queimadura térmica ou candidíase pseudomembranosa). No terceiro momento, definir a extensão da lesão, sendo considerada única ou múltiplas-difusa. E, assim, caso outros diagnósticos diferencias para lesões brancas tenham sido descartados, considera-se o diagnóstico de lesões leucoplásicas (VILLA; SONIS, 2017; LOMBARDO *et al.*, 2018; MORTAZAVI *et al.*, 2019)

Após o diagnóstico clínico, a realização de biópsia seguida do exame histopatológico é mandatória para identificar as alterações de maturação epitelial presentes e para descartar a possibilidade de malignidade, assim, como para descartar outras lesões que podem se apresentar como placas brancas (MARTÍNEZ *et al.*, 2016; LOMBARDO *et al.*, 2018).

Figura 2 - Árvore de decisão para diagnóstico clínico de lesões brancas



3.5 Manejo Clínico

A avaliação clínica, algumas vezes, é limitada na definição diagnóstica e comportamento das lesões, levando à necessidade da utilização de exames auxiliares, tais como o teste com o azul de toluidina que se trata de um exame de fácil procedimento, rápido, barato, incruento e indolor (SILVA; RAMALHO, 2018). Entretanto, existe um consenso entre os autores de que o padrão-ouro de diagnóstico é a biópsia (GÓES *et al.*, 2007; SILVEIRA *et al.*, 2009; SILVA; RAMALHO, 2018).

A coloração pelo Azul de Toluidina é a técnica de diagnóstico adjuvante mais utilizada para avaliar distúrbios da mucosa oral. Sua característica principal é que mancha seletivamente componentes ácidos do tecido (GÓES *et al.*, 2007; SILVA; RAMALHO, 2018). Esse teste é baseado no fato de que as células displásicas podem conter, quantitativamente, mais ácidos nucleicos, e um epitélio displásico também tem uma perda de

coesão. Essas características facilitam a penetração, através do epitélio, e a retenção do corante em células cancerígenas que estão se replicando *in vivo* (SILVA; RAMALHO, 2018).

A intensidade da coloração pelo Azul de Toluidina está na dependência do grau de comprometimento da superfície epitelial. Em lesões benignas observamos uma coloração tênue e nas displasias epiteliais e nos carcinomas a coloração é mais evidente devido à forte afinidade do corante por estas áreas (SILVEIRA *et al.*, 2009; LIU *et al.*, 2015; LOMBARDO *et al.*, 2018; SILVA; RAMALHO, 2018).

Em relação aos tratamentos que vêm sendo empregados para as lesões leucoplásicas, destacam-se a excisão cirúrgica através de diferentes técnicas (técnica cirúrgica convencional, criocirurgia, laser de CO₂, eletrocoagulação) e a terapia fotodinâmica (TFD) (RODRIGUES *et al.*, 2000; LOMBARDO *et al.*, 2018).

A técnica cirúrgica convencional é mais vantajosa, pois possui a possibilidade de controle do tecido removido e oferece a possibilidade de análise histopatológica (SOARES *et al.*, 2002; NAVARRO *et al.*, 2014; LOMBARDO *et al.*, 2018). Entretanto, a limitação deste tratamento encontra-se na dificuldade de se determinar margens cirúrgicas adequadas e o desenvolvimento de defeitos cicatriciais em lesões maiores ou múltiplas (PERERA *et al.*, 2016; LOMBARDO *et al.*, 2018).

A TFD é um tipo de tratamento que utiliza fármacos ativados por um aparelho que emite luz em comprimento de onda específico. A partir da ativação, ocorre a liberação de espécies reativas de oxigênio (como peróxidos e superóxidos) e radicais livres que causarão fotodano e morte celular de forma localizada (LIU *et al.*, 2017; LOMBARDO *et al.*, 2018; SILVA; RAMALHO, 2018). Existem diversos tipos de fármacos (injetáveis ou tópicos) utilizados em conjunto com a TFD em diferentes situações clínicas, sendo o ácido 5-aminolevulínico o mais utilizado para leucoplasia (LOMBARDO *et al.*, 2018).

Após a análise histopatológica dessas lesões, podem ser traçados esquemas de acompanhamento clínico, adequados à necessidade individual dos pacientes, ou até mesmo podem ser planejadas novas intervenções cirúrgicas (em caso de recidiva ou lesões extensas) ou terapias alternativas, como abordagens com uso de retinoides, beta-caroteno, bleomicina e a terapia fotodinâmica (LOMBARDO *et al.*, 2018; SILVA; RAMALHO, 2018).

Contudo, independente do tratamento cirúrgico e o não cirúrgico coadjuvante, novas lesões podem surgir no mesmo local ou em locais não afetados anteriormente. Por isso, é necessária uma rígida preservação dos casos de LO (RODRIGUES *et al.*, 2000; LOMBARDO *et al.*, 2018). No qual se opta por manter o paciente em acompanhamento e

orienta-se a remoção de fatores de risco, observando em alguns casos até mesmo a regressão total da lesão (GÓES *et al.*, 2007; LIU *et al.*, 2015).

3.6 A transformação maligna da leucoplasia

A detecção precoce dos CCE é uma necessidade urgente para um bom prognóstico e qualidade de vida dos pacientes (ABE *et al.*, 2016). As LO muitas vezes precedem os CCE, especialmente quando detectada a presença de displasia epitelial (ABE *et al.*, 2016; VILLA; SONIS, 2017).

Um diagnóstico microscópico de displasia epitelial é ainda um dos poucos indicadores de aumento no risco de desenvolver câncer oral, pois o comportamento desta afecção é bastante variado (RODRIGUES *et al.*, 2000; SILVA *et al.*, 2007; SILVEIRA *et al.*, 2009). Dessa forma, a gravidade da displasia é considerada o “padrão-ouro” preditor da progressão do DPMO por muitos clínicos. Lesões com o maior grau de displasia são consideradas a terem maior probabilidade de malignização (DIONNE *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2017; VILLA, SONIS, 2017).

Em diversos estudos, observa-se que a taxa de transformação da leucoplasia em lesão maligna varia entre 0,6 a 20% (SILVA *et al.*, 2007; SILVEIRA *et al.*, 2009; PETRUZZI *et al.*, 2012; MARTÍNEZ *et al.*, 2016; WARNKULASURIYA; ARIYAWARDANA, 2016). Na literatura, observa-se que a relevância clínica da LO está primariamente ligada à sua associação com o CCE. A investigação oportuna e o manejo efetivo dessas lesões podem reduzir o risco de transformação maligna e promover o diagnóstico precoce de tumores invasivos (LIU *et al.*, 2015; UPADHYAYA *et al.*, 2018).

4 DISCUSSÃO E DISCUSSÕES

As discussões feitas ao longo do tempo a respeito da definição das leucoplasias são importantes, bem como a sua inserção no grupo de DPMO, tendo em vista a sua relação com o CCE (DIAS *et al.*, 2001; NAVARRO *et al.*, 2004; SILVEIRA *et al.*, 2009; DIONNE *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2017; AWADALLAH *et al.*, 2018; UPADHYAYA *et al.*, 2018).

O que define a importância do diagnóstico precoce, tanto das DPMO quanto do CCE, é a taxa de mortalidade que se observa em estágios avançados da doença. A LO, como a principal DPMO, deve ser estudada e diagnosticada o mais precocemente possível (RAMOS *et al.*, 2017; VILLA; SONIS, 2017; PAHWA *et al.*, 2018).

A semelhança clínica com outras lesões brancas e a ausência de sintomatologia podem conduzir a um diagnóstico impreciso ou errôneo, dessa forma, retardando o tratamento adequado ao paciente. Segundo Liu *et al.* (2015), Ramos *et al.* (2017) e Villa e Sonis (2017) para uma completa classificação diagnóstica, as alterações histopatológicas devem ser analisadas, uma vez que elas podem definir qual será o comportamento biológico da LO.

Villa e Sonis (2017), Muller (2018) e Pahwa *et al.* (2018) elencam que a displasia epitelial é considerada o padrão-ouro para determinar o risco de transformação maligna, sendo essencial determinar a gradação da displasia encontrada (leve, moderada ou severa), assim, como o risco de malignização (sem risco, moderado ou risco severo). Apenas uma classificação completa poderá definir qual o possível comportamento biológico e clínico da LO.

Apesar de inúmeros estudos buscarem elucidar o mecanismo da etiopatogenia da LO, a etiologia da doença ainda permanece incerta (GÓES *et al.*, 2007; NASCIMENTO *et al.*, 2011; PEREIRA *et al.*, 2012; RAMOS *et al.*, 2017). Alguns fatores, como o etilismo, radiação ultravioleta, *Candida albicans* e HPV, são relatados nos estudos que envolvem LO (DIAS *et al.*, 2001; NAVARRO *et al.*, 2004; FERNÁNDEZ; MARSHALL; ESGUEP, 2013; RAMOS *et al.*, 2017; LOMBARDO *et al.*, 2018), mas existe um consenso sobre o tabaco ser o principal fator envolvido com o aparecimento de lesões leucoplásicas (SILVA *et al.*, 2007; NASCIMENTO *et al.*, 2011; RAMOS *et al.*, 2017; SILVA; RAMALHO, 2018), porém tal correlação do tabaco ainda não pode ser confirmada por completo, devido ao subtipo específico da LVP que não possui relação com o mesmo (DIAS *et al.*, 2001; NAVARRO *et al.*, 2004; PAHWA *et al.*, 2018).

A relação entre LO e o câncer oral, assim como as outras DPMO, deve ser motivo de atenção dos profissionais da odontologia, principalmente pela relevância dessas lesões bucais e dos impactos físicos e psicossociais que ela acarreta na vida das pessoas. Os problemas bucais podem causar dor, desconforto, limitações e outras condições decorrentes de outros fatores que afetam a vida social e o bem-estar do indivíduo (NASCIMENTO *et al.*, 2011; RAMOS *et al.*, 2017; SILVA; RAMALHO, 2018).

5 CONCLUSÃO

Dificuldades são estabelecidas no diagnóstico pela semelhança com outras lesões orais brancas. Evidencia-se a necessidade de identificação precocemente dessas lesões em virtude de seu potencial de malignização e o seu impacto na qualidade de vida do paciente. A

realização de biópsia possibilitará conduzir uma terapêutica individualizada, estabelecendo o *follow-up* dos pacientes e orientações sobre abandono dos principais fatores de risco para desenvolvimento e progressão do CCE.

REFERÊNCIAS

- ABE, M. *et al.* High-risk oral leukoplakia is associated with aberrant promoter methylation of multiple genes. **BMC Cancer**, v. 16, n.350, p. 1-8, 2016.
- ARAYA, C. Diagnóstico precoz y prevención en câncer de cavidade oral. **Rev. Med. Clin. Condes**, v. 29, n. 4, p. 411-418, 2018.
- AWADALLAH, M. *et al.* Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. **Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 125, n. 6, p. 628-636, 2018.
- DIONNE, K. R. *et al.* Potentially malignant disorders of the ora cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory. **Int J Cancer**, v. 136, p. 503-515, 2015.
- DIAS, E. P. *et al.* Leucoplasia pilosa oral: aspectos histopatológicos da fase subclínica. **Pesqui. Odontol. Bras**, v. 15, n. 2, p. 104-111, 2001.
- FERNÁNDEZ, M. A.; MARSHALL, M.; ESGUEP, S. A. Leucoplasia verrucosa proliferativa: a propósito de un caso clínico. **Int J Odontostomat**, v. 7, n. 3, p. 379-383, 2013.
- GÓES, C. *et al.* Diagnóstico diferencial e manejo da leucoplasia bucal – caso clínico: acompanhamento de 4 anos. **RGO**, v. 55, n. 1, p. 95-100, 2007.
- KUSTNER, E. C.; COSTA, I. F.; LÓPEZ, J. L. Riesgo de câncer oral y marcadores moleculares. **Medicina y Patología Oral**, v. 9, n. 1, p. 377-384, 2004.
- LOMBARDO, E. M. *et al.* Leucoplasia Bucal: Considerações a Respeito do Tratamento e do Prognóstico. **Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre**, v. 59, n. 1, p. 34-41, 2018.
- LIU, Y. *et al.* Quantitative prediction of oral cancer risk in patients with oral leukoplakia. **Oncotarget**, v. 8, n. 28, p. 46057-46064, 2017.
- LIU, Y. *et al.* Quantitative Risk Stratification of Oral Leukoplakia with Exfoliative Cytology. **PLOS ONE**, v. 10, n. 5, p. 1-16, 2015.
- MARTINEZ, C. *et al.* Frecuencia de displasia epithelial y carcinoma escamoso en mucosa oral y orofaríngea em Chile, entre los años 1990 y 2009. **Rev Med Chile**, v. 144, p. 169-174, 2016.
- MESSADI, D. V. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. **International Journal of Oral Science**, v. 5, n. 1, p. 59-65, 2013.

MORTAZAVI, H *et al.* Oral White Lesions: An Updated Clinical Diagnostic Decision Tree. **Dent. J**, v. 7, n. 15, p. 1-24, 2019.

MULLER, S. Oral Epithelial Dysplasia, Atypical Verrucous Lesions and Oral Potentially Malignant Disorders: Focus on Histopathology. **Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 125, n. 6, 2018.

NASCIMENTO, J. J. L. *et al.* Leucoplasia: uma revisão de literatura. **Rev. Ibirapuera**, v. 1, n. 1, p. 58-61, 2011.

NAVARRO, C. M. *et al.* Transformación de leucoplasia verrugosa proliferativa em carcinoma oral: diez años de seguimiento. **Med. Oral**, v. 9, n. 1, p. 229-233, 2004.

PEREIRA, G. A. E. *et al.* Diagnóstico clinicohistopatológico de la leucoplasia bucal. **MEDISAN**, v. 16, n. 3, p. 319-325, 2012.

PERERA, M. *et al.* Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogenic bacteria. **Journal of Oral Microbiology**, v. 8, n. 1, p. 327-237, 2016.

PÉREZ, O. R. *et al.* Estudio epidemiológico y clinicopatológico de la leucoplasia oral. **Rev. Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta**, v. 39, n. 7, p. 1-5, 2014.

PETRUZZI, M. N. M. *et al.* Epidemiological characteristics and HIV-related oral lesions observed in patients from a Southern Brazilian city. **Rev. Odonto Ciência**, v. 27, n. 2, p. 115-120, 2012.

PAHWA, V. *et al.* Prevalence of Oral Premalignant Lesions and Its Risk Factors among the Adult Population in Udupi Taluk of Coastal Karnataka, India. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 2165-2170, 2018.

RAMOS, R. T. *et al.* Leucoplasia Oral: conceitos e repercussões clínicas. **Rev. Bras. Odontol**, v. 74, p. 51-55, 2017.

RODRIGUES, T. L. C. *et al.* Leucoplasias bucais: relação clínico-histopatológica. **Pesqui. Odontol Bras**, v. 14, n. 4, p. 357-361, 2000.

RODRIGUEZ-ARCHILLA, A.; GARCIA-GAMEZ, M. T. Risk Factors for Oral Leukoplakia: A Meta-Analysis. **Journal of Research Notes**, v. 1, n. 1, p. 1001-1004, 2018.

SILVA, I. C. O. *et al.* Leucoplasia: uma revisão de literatura. **RGO**, v. 55, n. 3, p. 287-289, 2007.

SILVA, L. F. S.; RAMALHO, L. M. P. Análise comparativa entre a coloração do azul de toluidina e a imunexpressão da ciclina D1 em leucoplasias da mucosa bucal com diferentes graus de atipia. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, v. 17, n. 3, p. 322-329, 2018.

SILVEIRA, E. J. D. *et al.* Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. **J. Bras. Patol. Med Lab.**, v. 45, n. 3, p. 233-238, 2009.

SOARES, C. P. *et al.* Presença do papilomavírus humano em lesões malignas de mucosa oral. **Rev. da Sociedade Bras. de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 439-444, 2002.

UPADHYAYA, J. D. *et al.* A retrospective 20-Year Analysis of Proliferative Verrucous Leukoplakia and Its Progression to Malignancy and Association with High-risk Human Papillomavirus. **Head and Neck Pathology**, v. 12, p. 200-510, 2018.

VILLA, A.; SONIS, S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. **Oral Diseases**, v. 24, n. 1, p. 179-183, 2018.

WARNAKULASURIYA, S.; ARIYAWARDANA, A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. **J. Oral Pathol. Med**, v. 45, n. 1, p. 155-166, 2016.

WAAL, I. V. Oral Leukoplakia: Present Views on Diagnosis, Management, Communication with Patients, and Research. **Current Oral Health Reports**, v. 6, p. 9-13, 2019.

Como Referenciar este Artigo, conforme ABNT:

SANTOS JÚNIOR, J. C. C.; SILVA, S. K. C.; SOARES, C. S.; FREITAS, V. S.; PIRES, A. L. P. V. Os Desafios do Diagnóstico e Manejo Clínico da Leucoplasia Oral: Um Estudo Bibliométrico. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 6, n. 1, art. 5, p. 68-84, jan./jun.2019.

Contribuição dos Autores	J. C. C. Santos Júnior	S. K. C. Silva	C. S. Soares	V. S. Freitas	A. L. P. V. Pires
1) concepção e planejamento.	X	X	X		X
2) análise e interpretação dos dados.	X	X			X
3) elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo.	X	X	X	X	X
4) participação na aprovação da versão final do manuscrito.	X			X	X