

Luiz Fernando Barbosa de Paulo

## **Avaliação Retrospectiva de Pacientes com Leucoplasia Oral.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do Título de Mestre em Odontologia na Área de Clínica Odontológica Integrada.

Uberlândia, 2011

Luiz Fernando Barbosa de Paulo

## **Avaliação Retrospectiva de Pacientes com Leucoplasia Oral.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do Título de Mestre em Odontologia. Área de Estomatologia.

Orientador: Dr. Antonio Francisco Durighetto Júnior

Banca Examinadora:

Professor Dr. Antonio Francisco Durighetto Júnior

Professor Dr. Jonas Dantas Batista

Professor Dr. Danyel Elias da Cruz Perez

Uberlândia, 2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

P331a Paulo, Luiz Fernando Barbosa de, 1988-  
2011 Avaliação retrospectiva de pacientes com leucoplasia oral /  
Luiz Fernando Barbosa de Paulo. -- 2011.  
75 f. : il.

Orientador: Antonio Francisco Durighetto Júnior.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia.  
Inclui bibliografia.

1. Odontologia - Teses. 2. Leucoplasia bucal - Teses. I. Durighetto Júnior, Antônio Francisco. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

---

CDU: 616.314

## Dedicatória

*“Dedico esse trabalho a meu pai Ronan e minha mãe Leila que sacrificaram muito para que hoje este sonho se tornasse realidade.”*

## Agradecimentos

Aos meus familiares, principalmente meus pais, que sempre me apoiaram, me incentivaram e me forneceram todas as condições para seguir em frente com o projeto do mestrado na minha vida. Agradeço também a minha namorada Gabriela pela paciência, carinho e principalmente pelas palavras de incentivo nos momentos de indecisão.

Ao meu orientador e amigo Prof. Antônio Francisco Durighetto Junior, por acreditar em mim, me mostrar o caminho da construção da ciência e por ser exemplo de profissional e ser humano, o qual sempre fará parte da minha vida.

A minha colega e amiga Roberta Rezende Rosa por toda ajuda e apoio no planejamento, execução e desenvolvimento da dissertação e no atendimento aos pacientes do ambulatório do PROCEDE.

A meu amigo Anísio Domingos de Oliveira Junior por toda a ajuda no desenvolvimento desse trabalho e pelos “papos cabeça” que sempre foram muitos importantes para minha vida.

Aos demais professores da área de Diagnóstico Estomatológico, Marcus, Odorico e Ailton e a secretária Lindalva que sempre se fizeram disponíveis para me ajudar.

A dona Dorvalina que sempre foi muito atenciosa com todos os pacientes atendidos pelo serviço e por quem guardo grande carinho e agradeço por toda a ajuda prestada durante todo o desenvolvimento do mestrado. Aos demais técnicos do bloco 4T, em especial ao técnico da área de

radiologia Fred, pelas inúmeras conversas que sempre acabavam em boas gargalhadas, e ao técnico Pereira que sempre me fez perceber que era melhor escutar certas coisas do que ser surdo.

Um agradecimento especial a minhas queridas amigas da “farmacinha” Val, Leo e Soninha pela paciência e principalmente pelo sorriso com que me recebiam todos os dias.

Aos amigos da Buco-Maxilo, Maiolino, Leandro, Xandão, Darcio, Átila, Brow e Thiago pela amizade e por todos os momentos memoráveis de muitas gargalhadas e também pela grande ajuda com os pacientes do ambulatório do PROCEDE.

A toda a equipe do PROCEDE, em especial Keller e Cizelene pela grande ajuda e atenção com todos os pacientes que precisavam de cuidados especiais.

Ao meu amigo Sergio Sargentti pelos ensinamentos e por estar sempre disponível para me ajudar.

Ao meu amigo João Paulo Servato pelas conversas sempre enriquecedoras na hora do almoço e pela sua amizade que foi sem dúvida uma das maiores conquistas desse mestrado.

Ao meu amigo Josemar por ter mostrado que não existe limites para o humor e que a melhor forma de enfrentar a vida é dando boas gargalhadas dela.

Aos meus colegas e companheiros de república Danilo Maldonado, Jaíba do Nordeste e Vidigal pela amizade e pelos momentos de descontração.

Aos eternos 5% da graduação: Crisnicaw, Daniel e Edgar pela amizade e por todos os momentos importantes da minha vida do qual fizeram parte.

A todos os meus colegas do mestrado, em especial Xaline e Lorraine por todos os momentos de muita alegria e pelas varias festas realizadas na maior e melhor cobertura do Umuarama.

## Sumário

Resumo -----	8
Abstract -----	9
1 Introdução: -----	10
2 Revisão de Literatura -----	15
3 Proposição -----	37
4 Material e Método -----	39
5 Resultados -----	42
6 Discussão -----	49
7 Conclusão -----	54
Referências -----	56
Anexos -----	61

## Resumo

A leucoplasia é definida como uma lesão branca que não é removida à raspagem e que não pode ser classificada como nenhuma outra alteração ou doença, além de não representar uma entidade histopatológica, pois nela pode se observar uma grande variação na maturação epitelial. O comportamento clínico é variado, sendo a transformação maligna uma das possibilidades indesejáveis. A porcentagem de transformação maligna pode variar de acordo com a dieta, uso do tabaco e do álcool. Este trabalho fez um estudo retrospectivo e observacional em 76 pacientes com leucoplasia no período de 1996 a 2010 e com um período de acompanhamento mínimo de 12 meses. A análise da amostra não mostrou predileção por gênero, idade média de 60,3 anos, tempo médio de acompanhamento de 7,4 anos, tabagismo foi encontrado em 78% dos pacientes. A nova avaliação clínica mostrou que 18,7% das lesões desapareceram 31,2% não sofreram alteração de tamanho ou aspecto, 21,8% aumentaram de tamanho ou surgiram em outro local, 3,1% regrediram consideravelmente da lesão e 15,6% apresentaram transformação maligna. Dentre os pacientes que apresentaram aumento ou surgimento de lesões em outros locais, 100% deles eram tabagistas por um tempo médio de 32,5 anos. E por fim, das 5 lesões que sofreram transformação maligna, 80% delas estava presente em pacientes tabagistas por um período médio de 35,5 anos. Portanto, fica claro que persistência do tabagismo é um importante fator para o surgimento de novas lesões e para a transformação maligna das leucoplasias.

## Abstract

Leukoplakia is defined as a white lesion that is not removed by scraping and cannot be classified as any lesion, beyond it is not representing histopathological entity, because it can represent many epithelial maturation riots. The annual percentage of malignant transformation varies in different parts of the world, probably as a result of differences in tobacco and dietary habits. This work makes a retrospective, observational study in 76 patients who had been diagnosed with leukoplakia in the period 1996 to 2010 and with a minimum follow-up period of 12 months. Analysis of the sample showed no gender predilection, mean age 60.3 years and mean follow-up of 7.4 years. Smoking was found in 78% of patients. The new clinical evaluation showed that 18.7% of lesions disappeared, 31.2% did not change in size or appearance, 21.8% showed increase in the size or appearance, 3.1% showed a substantial regression of the lesion and 15.6% suffered malignant transformation. Among the patients who showed increase or appearance of lesions in other sites, 100% of them reported smoking in an average time of 32.5 years. Finally, in the five lesions that had undergone malignant transformation, 80% of them were present in smokers by an average of 35.5 years. Therefore, it is clear that the persistence of smoking is an important factor for the appearance of new lesions and malignant transformation of leukoplakia.

## INTRODUÇÃO

## 1 - Introdução

O carcinoma epidermóide (CE) da cavidade oral é a neoplasia maligna colocada entre os dez cânceres humanos mais comuns, o quinto mais frequente no gênero masculino e o sétimo no gênero feminino no Brasil e representa 90% de todas as neoplasias malignas nessa região (INCA 2009). Apesar da etiologia do CE não estar totalmente esclarecida, o tabagismo, alcoolismo e o papiloma vírus humano influenciam diretamente no desenvolvimento dessa neoplasia. Estudos revelam que 80% de todos os cânceres orais progridem a partir de lesões pré-malignas e em alguns casos, estas lesões são encontradas adjacentes a alguns CEs (Lapthanasupkul et al., 2007; INCA, 2009). Lesões pré-malignas têm sido definidas como alterações teciduais morfológicas nas quais o câncer se desenvolve com maior frequência do que em tecidos normais. As lesões pré-malignas mais importantes são a leucoplasia e a eritroplasia (Lapthanasupkul et al., 2007), sendo a primeira a mais prevalente (Gupta et al., 1989).

Em 1978, a Organização Mundial da Saúde em colaboração com o centro de lesões orais cancerizáveis tentou definir a leucoplasia oral de uma forma suficientemente concreta, no intuito de fornecer uma aceitação internacional desse conceito. A leucoplasia oral foi então definida como uma placa ou área predominantemente branca que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como nenhuma outra doença (WHO, 1978). E assim, por mais de 25 anos, esse conceito tem sido citado por pesquisadores e clínicos, e adaptado ou redefinido por outros grupos de pesquisadores e especialistas em vários seminários internacionais. No entanto, afim de melhor estabelecer o conceito de leucoplasia oral, foi realizado o primeiro seminário internacional sobre leucoplasia oral e lesões associadas relacionadas com o tabaco, onde foi proposto um conceito mais específico, no qual a leucoplasia seria uma lesão branca que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como nenhuma outra doença e não poderia ser associada com nenhum agente causador, seja ele físico ou químico, exceto o tabaco (Axéll et al., 1984). Hoje, entretanto, é evidente que nem todas as placas ou manchas brancas apresentam um maior potencial para a transformação

maligna, logo não podem ser caracterizadas como leucoplasias, o que fez com que um novo conceito fosse criado. Logo, o termo leucoplasia deve ser usado para reconhecer placas brancas de risco questionável, excluindo outras doenças ou distúrbios conhecidos que não apresentam risco aumentado para transformação maligna (Warnakulasuriya et al., 2007).

Duas formas clínicas da leucoplasia oral são reconhecidas: lesões homogêneas e não homogêneas. A distinção é puramente clínica, baseada na cor da superfície e características morfológicas que vão influenciar no tratamento e prognóstico. Lesões homogêneas são uniformes, lisas de pequena espessura e exibem fendas rasas na superfície de queratina. O risco de transformação maligna é relativamente baixo. Lesões não homogêneas possuem um risco muito maior de transformação maligna e apresentam uma superfície que pode ser salpicada por áreas avermelhadas ou com um aspecto verrucoso (Axéll et al., 1996). O aspecto histológico da lesão também apresenta variações; porém, duas características são consideradas importantes: a hiperceratose e a displasia epitelial em vários graus de severidade (leve/moderado/severo). Estas alterações são significativas do ponto de vista evolutivo da lesão, por determinarem comportamentos biológicos diferentes (Bánóczy et al., 1976).

A epidemiologia da leucoplasia tem sido pesquisada por vários grupos nas mais diversas populações, e por ser uma patologia bucal associada a fatores determinantes como o tabagismo e etilismo, existe uma variação nos resultados encontrados, pois cada grupo populacional apresenta diferentes hábitos de consumo do tabaco, álcool e outros fatores predisponentes ou indutores análogos. A incidência da leucoplasia varia de 0,9% a 25% dependendo da população estudada (Barbosa de Paulo et al., 2011). Lapthanasupkul et al. (2007) relatam que a leucoplasia tem manifestação na faixa etária dos 20 aos 84 anos, com pico de incidência na quinta década de vida nos homens e na sexta década nas mulheres, não apresentando predileção por gênero. Os sítios mais comuns de envolvimento são a mucosa bucal, seguida pela mucosa alveolar e língua, e em menor frequência, gengiva, palato, soalho de boca e lábio inferior. (Rodrigues et al., 2000).

A etiologia da leucoplasia está fortemente associada com exposição à carcinógenos como o tabaco e em alguns países, o hábito de mastigar o tabaco ou betel, desses, o tabagismo crônico é o mais importante fator etiológico e está presente em 80% de todos os casos. O alcoolismo atua como um facilitador no surgimento das leucoplasias (Rodrigues et al., 2000; Ariyawardana et al., 2007). Os fatores de risco para essa enfermidade estão relacionados com o abuso de fumo e álcool, infecção pelo vírus HPV 16 e HPV 18, fatores socioeconômicos, susceptibilidade genética e exposição a raios UV (Reibel, 2003; Lapthanasupkul et al., 2007).

O processo de transformação maligna envolve várias alterações genéticas, resultado da inativação de genes supressores de tumor e ativação de proto-oncogenes, que são causadas por deleções, pontos de mutação, promoção de metilações e amplificação gênica. Pesquisas revelam que em tecidos acometidos pela leucoplasia, principalmente aqueles que exibem displasia epitelial, existem alterações moleculares no gene supressor de tumor WWOX, embora outras pesquisas não conseguirem estabelecer relação entre o aumento na expressão ou mutação de genes supressores de tumor ou proto-oncogênes com a transformação maligna a partir de lesões pré-malignas como a leucoplasia (Pimenta et al., 2008). Estimativas dos índices de transformação maligna de lesões pré-malignas na literatura são enormemente variadas, de local para local da boca, de população para população e de estudo para estudo. Essas variações podem ser atribuídas a diferentes tempos de acompanhamento, seleção dos grupos de estudo e até mesmo aos hábitos tabagistas de cada população (Barbosa de Paulo et al., 2011).

Estudos mostram que 1% a 28% das leucoplasias que apresentam displasia epitelial sofrem transformação para CE (Buajeeb et al., 2009). Em 2006 Lee et al. afirmaram que 0,13% a 36,4% de todas leucoplasias orais sofrem transformação maligna após um período de 1 a 11 anos (Buajeeb et al., 2009).

Com relação ao tratamento, alguns autores defendem que as lesões sejam biopsiadas e removidas, caso necessário e outros autores acreditam que a proservação possa dar mais segurança, pois seria possível a identificação de

sinais indicativos de malignização e somente após sua confirmação ela seria tratada de forma radical (Wrangle et al., 2007; Lodi et al., 2009). Quanto às formas de tratamento, existe uma vasta gama de opções tais como a remoção cirúrgica, laserterapia e crioterapia, que, no entanto, não tem sua efetividade de fato confirmada, existe ainda a possibilidade de tratamento com medicamentos tópicos tais como agentes antiinflamatórios, carotenóides, retinóides, agentes citotóxicos, bleomicina, entre outros, e com medicação sistêmica como, por exemplo, beta caroteno, vitamina A e licopeno, que também não apresentam grandes efeitos quando comparados com o tratamento placebo (Wrangle et al., 2007; Lodi et al., 2008; Lodi et al., 2009). Contudo, a melhor forma de tratamento ainda tem sido a eliminação dos vícios predisponentes como o tabagismo e etilismo.

## REVISÃO DA LITERATURA

---

## 2 - Revisão de Literatura

Einhorn e Wersall em 1967 realizaram um estudo com 832 pacientes que foram diagnosticados clinicamente com leucoplasia entre os anos de 1920 e 1960. Em 256 casos o diagnóstico foi confirmado pelo exame histológico. Os pacientes foram acompanhados anualmente até o ano de 1965, quando foram realizados dois questionários, avaliação dos relatórios de autópsias ou folhas de registro de outros hospitais onde os pacientes foram tratados durante o período de acompanhamento e em 117 casos, por um exame do paciente e nova biópsia quando necessário. Cinquenta pacientes foram acompanhados por menos de um ano e não estavam disponíveis para um reexame, por isso foram excluídos da pesquisa. No entanto a casuística deles foi compilada e nenhum desenvolveu carcinoma oral. Os 782 pacientes restantes, compreendendo 94% da série foram acompanhados de por um período que variou de 1 a 44 anos, com tempo médio de 11.7 anos. Destes 782 pacientes, 522 eram homens e 260 mulheres. Com relação ao tabagismo, 83% dos pacientes afirmaram fumar e 17 % negaram o vício. A idade média dos usuários de tabaco foi de 51 anos e de não usuários foi de 54 anos. A remoção cirúrgica da leucoplasia foi realizada em 313 pacientes. Em 728 casos a condição bucal foi avaliada no primeiro exame. Em 252 deles a leucoplasia foi atribuída ao atrito por um dente. Cinquenta e cinco pacientes receberam radioterapia para a leucoplasia, sendo que dois deles desenvolveram carcinoma oral. Durante os primeiros 3 anos de acompanhamento, 1.3% dos pacientes desenvolveram câncer oral. Depois de 10 anos de acompanhamento, 2.4% haviam desenvolvido câncer oral e depois de 20 anos, 4 % apresentaram a neoplasia maligna. A prevalência de carcinoma entre os casos de leucoplasia foi consideravelmente menor entre os usuários do tabaco do que os outros. Não houve diferença na prevalência de tumores malignos da cavidade bucal em pacientes nos quais a leucoplasia foi atribuída a escoriações por um dente do que em outros pacientes, após cinco anos as frequências de tumores orais nestes dois grupos foram 1.7% e 1.3%. Os autores afirmam também que a prevalência de carcinoma oral em pacientes que foram submetidos a alguma modalidade terapêutica cirúrgica não foi menor do que naqueles não operados

e que não houve diferença significativa na prevalência do carcinoma oral entre homens e mulheres com leucoplasia oral.

Em um estudo prospectivo realizado por Súgar et al., em 1969, 535 pacientes com leucoplasia foram examinados entre 1945 e 1968. Os exames de acompanhamento iniciaram em 1956 e foram realizados por quatro vezes desde então, sendo que o quinto e ultimo exame foi realizado em 1968. No quinto exame foram examinados apenas 324 pacientes, pois 108 não responderam ao contato, 15 morreram de outras doenças e 88 foram diagnosticados no ano do ultimo exame e, portanto não foram incluídos na pesquisa. Os autores, nesse trabalho, tentaram correlacionar os fatores etiológicos com a aparência clínica da leucoplasia, qual método de tratamento oferece maior efetividade em longo prazo e procuraram descobrir a porcentagem de neoplasias malignas que se desenvolvem a partir de leucoplasias e de qual tipo clínico de leucoplasia. Dentre os pacientes examinados, 75% pertenciam ao gênero masculino, com pico de incidência na quinta década de vida para ambos os gêneros. A maioria dos pacientes foram acompanhados por mais de 5 anos, sendo que 96 deles tiveram suas revisões realizadas por um período entre 10 e 20 anos e 10 pacientes por mais de 20 anos. No exame inicial, os autores encontraram que em 63% dos casos as lesões estavam localizadas nas comissuras labiais ou mucosa bucal, 10% em língua, 10% no palato duro e em menor frequência nas outras localizações. As leucoplasias estavam presentes em múltiplos locais em 65 casos. Também foi investigado pelos autores a relação entre a ocorrência de leucoplasia e os possíveis fatores etiológicos como tabaco, álcool, irritantes mecânicos, sífilis e galvanismo. Do numero total de pacientes, 83% eram tabagistas, 13% usuários de álcool, 32% apresentavam fatores mecânicos, 2.5% sífilis e em 2.5% dos pacientes a possibilidade de existência de galvanismo. Quando existia dúvida com relação a natureza maligna da lesão era realizada a biopsia incisional. Dos 167 pacientes submetidos à biopsia, 18 apresentaram diagnóstico de neoplasia maligna. Com relação aos tratamentos empregados, 78 pacientes tiveram apenas os fatores etiológicos eliminados, sendo que 44 evoluíram com cura, 24 regressão parcial e 10 sem alterações. Outros 60 pacientes tiveram os fatores

etiológicos eliminados acompanhados de tratamento conservador como prescrição de carotenóides, sendo que 30 evoluíram com cura, 14 regressão parcial, 14 sem alterações e em 2 casos ocorreu transformação maligna. Outra abordagem terapêutica foi a eliminação dos fatores etiológicos acompanhado de intervenção cirúrgica em 74 pacientes, dos quais 59 evoluíram com cura, 14 regressão parcial e em paciente a lesão aumentou de tamanho. Um grupo de 76 pacientes não compareceu para o tratamento e permaneceram com os fatores etiológicos associados, dentre eles 49 evoluíram sem alteração da lesão, 16 evoluíram com aumento no tamanho da lesão e 11 com transformação maligna. Em outro grupo com 18 pacientes que permaneceram com os fatores etiológicos e foram submetidos ao tratamento conservador, um evoluiu com cura, 1 com regressão parcial, 6 sem alteração da lesão, 5 com aumento no tamanho e 5 com transformação maligna. No ultimo grupo com 18 pacientes que permaneceram com os fatores etiológicos e foram submetidos a intervenção cirúrgica, um evoluiu com cura, 4 regressão parcial, 7 sem alteração e 6 com aumento do tamanho da lesão. Quando os autores correlacionaram o efeito do tratamento com o tipo de leucoplasia, encontraram que o grupo de pacientes com leucoplasia simples não apresentou nenhum caso de transformação maligna e houve cura em 77 dos 142 casos. Já o grupo de pacientes com a leucoplasia erosiva apresentaram transformação maligna em 27% dos casos e cura em apenas 12.5%.

Em 1976, Banoczy et al., realizaram uma avaliação em material histológico de 500 pacientes diagnosticado com leucoplasia, afim de definir as características de displasia epitelial e correlacionar com os dados clínicos encontrados. Para o diagnóstico da displasia epitelial foi utilizado um critério no qual duas ou mais das seguintes alterações deveriam estar presentes: estratificação irregular do epitelial, hiperplasia da camada basal, aumento no numero de figuras de mitoses, aumento na relação núcleo-citoplasma, perda de polaridade das células basais, pleomorfismo nuclear, hipercromatismo nuclear, aumento do nucléolo, queratinização de algumas células ou grupo de células da camada escamosa e perda de adesão intercelular. As lesões leucoplásicas também foram classificadas como simples, verrucosa e erosiva. Os autores

encontraram nas 500 amostras histológicas que 9.6% dos pacientes apresentavam carcinoma e 120 casos de displasia epitelial (24%), sendo que 20.6% das displasias foram classificadas como leve, 60% moderada e 19.5% como severa. A displasia epitelial ocorreu predominantemente nos pacientes do gênero masculino (86.7%), sendo que a maioria dos casos surgiu entre os 50 e 70 anos de idade (72.5%). A forma clínica da leucoplasia que mais apresentou displasia epitelial foi a forma erosiva (46.6%), seguida pela forma verrucosa (35%) e em apenas 18.4% das leucoplasias simples. Ao relacionar a localização da leucoplasia com os achados de displasia epitelial, os autores afirmam que a ocorrência de displasia severa em carcinoma de língua e lábio inferior é mais marcante. Em um segundo momento, os autores realizaram uma investigação nos 68 pacientes portadores de displasia epitelial e que foram acompanhados por um período que variou de 1 a 20 anos com média de 6.3 anos de acompanhamento. Os autores separaram os pacientes em dois grupos, o primeiro tratado cirurgicamente e o segundo com tratamento conservador composto por eliminação dos fatores etiológicos, acompanhado de vitamina A e/ou tratamento com antifúngico. Melhores resultados foram obtidos no grupo tratado cirurgicamente, no qual a maioria das lesões com displasia moderada e severa não recidivaram após serem removidas, achados diferentes do grupo tratado de forma conservadora, onde foram encontrados 8 dos 9 casos de transformação maligna que ocorreram a partir de lesões displásicas. Afirmam ainda que as lesões lingüais mostram maiores índices de transformação maligna.

Em 1978 a Organização Mundial da Saúde em colaboração com o Centro de Lesões Orais Cancerizáveis tentou definir a leucoplasia oral de uma forma suficientemente concreta no intuito de fornecer uma aceitação internacional desse conceito. A leucoplasia oral foi então definida como uma placa ou área predominantemente branca que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como nenhuma outra doença. E assim, por mais de 25 anos, esse conceito tem sido citado por pesquisadores e clínicos, e adaptado ou redefinido por outros grupos de pesquisadores e especialistas em vários seminários internacionais.

Em 1983, Axéll et al., afim de melhor estabelecer o conceito de leucoplasia oral, foi realizado o primeiro seminário internacional sobre leucoplasia oral e lesões associadas com o tabaco, onde foi proposto um conceito mais específico, no qual a leucoplasia seria uma placa branca que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como nenhuma outra doença e não poderia ser associada com nenhum agente causador, seja ele físico ou químico, exceto o tabaco.

Em um estudo retrospectivo realizado por Silverman et al., em 1984, 125 homens e 132 mulheres com diagnóstico de leucoplasia foram examinados na clínica de medicina oral da universidade da Califórnia. A inclusão dos pacientes no estudo requeria que a lesão excedesse um cm de tamanho, exame microscópico e acompanhamento mínimo de 6 meses. Nenhuma lesão com suspeita clínica de carcinoma foi incluída na pesquisa. Dos 257 pacientes encontrados, 97% pertenciam a etnia caucasiana, a idade variou dos 20 aos 89 anos com média de 54 anos. A leucoplasia ocorreu em duas ou mais superfícies da boca em 70% dos casos. A mucosa bucal foi o sítio mais comum com 46% dos pacientes, seguido pela gengiva 40%, palato 27%, língua 26%, soalho bucal 22% e lábio 11%. No momento do diagnóstico, 73% dos pacientes eram tabagistas. Dentre os tabagistas, 27% interromperam o uso imediatamente após o diagnóstico. Em todo o grupo, a interrupção do hábito tabagista teve um leve efeito benéfico, e em 17.5% dos casos ocorreu transformação maligna. No entanto, os maiores índices de transformação maligna foram encontrados no grupo que não apresentava o hábito tabagista (24%). No grupo de pacientes que não cessaram o consumo do tabaco ocorreu transformação maligna em 16% dos pacientes. Excisão cirúrgica foi realizada em 61 pacientes, sendo que a recorrência ocorreu em 21 deles. Quando compararam a forma clínica com a transformação maligna, evidenciou que a forma homogênea apresentou apenas 6.5% de transformação maligna, a forma salpicada ou não homogênea apresentou 23.4% de transformação e dentre as lesões com displasia, 36.4% apresentaram esse achado. Os autores também relatam que as lesões que mais sofreram transformação maligna foram as localizadas em língua e gengiva, com 28.9% e 24.4% respectivamente, no

entanto sem diferença estatisticamente significante. A ocorrência de carcinoma foi maior no segundo ano de acompanhamento, com risco diminuído depois disso.

Gupta et al., em 1986, realizaram um estudo de cohort em 12.212 indivíduos usuários de tabaco que foram acompanhados afim de evidenciar o potencial de transformação maligna de lesões consideradas potencialmente cancerizáveis. O estudo foi realizado em um distrito do estado de Kerala na India. Em uma população de aproximadamente 48.000 indivíduos distribuídos em 23 vilas foram visitados em suas casas e todos com mais de 15 anos de idade que faziam uso de tabaco de forma mascada ou tragada foram selecionados como parte da amostra. As entrevistas foram realizadas por pessoas com treinamento prévio e os exames clínicos realizados por dois dos autores desse trabalho, utilizando critérios de diagnóstico padronizados. Os pacientes foram reexaminados anualmente em suas casas durante oito anos. Caso a lesão fosse julgada clinicamente como maligna foram realizadas biopsias com o consentimento do paciente. Um total de 19 novos canceres foram diagnosticados durante os oito anos de acompanhamento, sendo que 79% deles surgiram a partir de lesões de leucoplasia pré-existentes. A leucoplasia nodular mostrou os maiores índices de transformação maligna quando comparada com as outras formas.

Em 1989, Hogewind et al., realizaram um estudo retrospectivo com 84 pacientes portadores de leucoplasia oral que foram diagnosticados entre 1969 e 1984. Nenhum dos pacientes havia sido submetido ao tratamento prévio. Casos de leucoplasia associados com carcinoma de células escamosas foram excluídos do estudo. Os dados investigados foram idade, gênero, hábito tabagista, duração da lesão, sítio e aparência clínica da lesão. Em todos pacientes foi realizado o procedimento de biopsia na primeira visita ou durante o acompanhamento. Nos casos de leucoplasia não homogênea, a biopsia foi realizada na primeira visita. A interpretação de displasia epitelial foi feita baseado nos 12 critérios propostos pela OMS. O acompanhamento foi realizado em intervalos de 3 a 6 meses, sendo que 38 pacientes foram perdidos durante o acompanhamento ou erroneamente dispensados. O período

de acompanhamento para os pacientes restantes variou de 1 a 8 anos com media de 2 anos e meio. Do total de 84 pacientes, 59.5% pertenciam ao gênero masculino e 40.5% ao gênero feminino, o pico de incidência foi na quarta e quinta décadas de vida. Quando investigado o fator etiológico para as leucoplasias, 41 pacientes confirmaram o tabagismo, nove afirmaram nunca terem feito uso do tabaco e 34 não especificaram. Com relação ao sitio de acometimento, a mucosa jugal e língua foram os mais frequentes, sendo que a grande maioria apresentava a lesão em mais de um local. Dentre as 84 lesões de leucoplasia, 11 eram do tipo homogênea, 22 não homogêneas e 51 não especificado. Quando relacionados o tipo clínico da lesão com as alterações histológicas, foi possível notar que os achados de displasia epitelial estavam muito mais presentes nas lesões não homogêneas. A princípio, 3 dos 46 pacientes acompanhados, foram precocemente diagnosticados com carcinoma de células escamosas, todos eles do gênero feminino e não fumantes, as lesões se localizavam em borda de língua e soalho bucal, dois apresentavam lesões homogêneas e um lesão não homogênea.

Em 1994, Axéll et al., identificaram alguns problemas associados com as definições, descrições e classificações previamente propostas para as lesões brancas da cavidade oral. Os autores classificaram as leucoplasias em homogêneas ou não homogêneas e ressaltaram a importância do componente vermelho de uma lesão branca ou até mesmo uma lesão completamente vermelha na ocorrência das transformações. A leucoplasia foi definida por esses autores como uma lesão branca predominantemente branca da mucosa oral que não pode ser caracterizada com nenhuma outra lesão definida.

Em 1995, Shepman e van der Wall propuseram um sistema de classificação e estadiamento para a leucoplasia e para isso, realizaram um avaliação retrospectiva de 100 pacientes com leucoplasia diagnosticados entre os anos de 1975 e 1995. A amostra de 100 pacientes era formada por 51 homens e 49 mulheres com média de idade de 55.9 anos, divididos em 2 grupos denominados leucoplasia provisória e leucoplasia definitiva compostos por 39 e 61 pacientes respectivamente. O sistema de classificação foi feito baseado nas letras L, S, C e P. A letra L representa o tamanho da lesão, sendo

L0 sem evidencia de lesão, L1 menor que 2 cm, L2 entre 2 e 4 cm, L3 maior que 4 cm e L4 não especificado. A letra S representa o sitio de acometimento, onde S1 lesões em toda cavidade bucal exceto soalho bucal de língua, S2 no soalho bucal e língua e S3 quando não especificado. A letra C identificava o aspecto clinico onde o C1 para as homogêneas, C2 para as não homogêneas e C3 não especificado. E por fim, a letra P representa os achados histopatológicos onde P1 ausência de displasia, P2 displasia leve, P3 displasia moderada, P4 displasia severa e P5 não especificado. A proposta de estadiamento foi descrita baseando-se nas classificações propostas anteriormente e da seguinte forma: Estagio 1 seria aquela lesão que apresentasse qualquer valor de L, S1, C1, P1 ou P2, Estágio 2 para qualquer valor de L, S1, C2, P1 ou P2, ou para qualquer valor de L, S2, C1, P1 ou P2, Estágio 3 para qualquer valor de L, S2, C2, P1 ou P2 e Estágio 4 para qualquer valor de L, S e C e com P3 ou P4. A aplicação dessa classificação na amostra desse trabalho mostrou que o grupo 1 tinha 37 lesões homogêneas (C1) e 2 não homogêneas (C2). O grupo 2 apresentou 25 lesões homogêneas e 28 não homogêneas. Quando estadiadas, as lesões do grupo 2 que já possuíam diagnóstico definitivo se distribuíram da seguinte maneira: estágio 1 com 9 pacientes, estágio 2 com 17, estágio 3 com 6 e estágio 4 com 21 pacientes. Os autores ainda afirmaram que apesar da necessidade de um sistema de classificação e estadiamento da doença para orientar o manejo e prever o prognóstico do paciente, no caso das leucoplasias orais necessitam ainda de maior investigação.

Em 1998, Schepman et al., realizaram um estudo retrospectivo com 263 pacientes diagnosticados com leucoplasia entre os anos de 1973 e 1997. O diagnóstico clínico de leucoplasia foi baseado no critério proposto por Axell. As lesões foram divididas em homogêneas e não homogêneas e mais tarde foram incluídas as eritroleucoplasias, leucoplasias do tipo nodular, exofítico, e leucoplasia verrucosa proliferativa. Após adoção dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra final foi de 229 pacientes e para avaliação de transformação maligna foram selecionados 166 que tiveram acompanhamento por um intervalo de no mínimo seis meses. A amostra era composta por 76

homens e 90 mulheres com media de idade de 57 anos, variando de 23 a 91 anos. Dentre os 76 pacientes do gênero masculino, 46 eram fumantes, 25 não fumantes e em 5 pacientes não foi possível colher essa informação. Com relação aos 90 pacientes do gênero feminino, 47 eram tabagistas, 33 não fumantes e em 10 não foi possível colher esse dado. As lesões leucoplásicas se distribuíram da seguinte forma: 54 em língua, 32 em soalho bucal, 20 em gengiva, 26 em mucosa jugal, incluindo comissura labial, 3 em palato, 6 na face externa do lábio e 25 em locais simultâneos. Com relação a classificação, das 99 lesões homogêneas, 35 não apresentaram displasia, 13 displasia leve, 8 displasia moderada, 2 displasia severa, 2 não foram especificadas e em 39 casos não foi realizado biopsia. Dentre as 57 lesões não homogêneas, 12 não apresentaram displasia, 7 displasia leve, 16 displasia moderada, 16 displasia severa, 2 não especificadas e em 4 casos não foi realizado biopsia. Em 10 casos não foi especificado o tipo de leucoplasia, sendo que 6 não apresentavam displasia, 2 casos com displasia moderada, um caso com displasia severa e em um caso não foi realizado biopsia. A excisão cirúrgica foi a modalidade de tratamento mais utilizada e dos 166 casos avaliados, 20 apresentaram transformação maligna durante o acompanhamento, sendo que dos 20 casos diagnosticados como carcinoma, 15 foram em língua ou soalho bucal, no entanto não houve significância estatística quando comparado com a incidência em outros locais. Os autores afirmam ainda que mulheres que não possuem hábito tabagista podem apresentar um maior risco de transformação maligna quando comparado com o grupo de mulheres tabagista. Esse risco maior também foi estatisticamente significante para as lesões com aspecto clínico não homogêneo.

Em 2000, Rodrigues et al., estudaram a relação entre o aspecto clínico e as características histológicas das leucoplasias bucais, para isso, avaliaram 28 pacientes que apresentavam a lesão na mucosa bucal. As lesões foram classificadas clinicamente como homogêneas e não homogêneas e de acordo com suas características histológicas divididas em seis grupos: hiperceratose com ausência de displasia epitelial; displasia leve; displasia moderada; displasia severa; carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. Os autores

encontraram predomínio da leucoplasia homogênea em 78.6% e 32.2% apresentaram hiperceratose com ausência de displasia, 39.3% displasia leve, 7.1% moderada e o mesmo encontrado para a displasia severa e 14.3% diagnosticado como carcinoma invasivo. Na correlação dos aspectos clínicos com os achados histológicos ficou evidente que as lesões leucoplásicas do tipo heterogênea apresentaram predominantemente em seu quadro histológico displasia grave e carcinoma de células escamosas, ao passo que as leucoplasias do tipo homogênea apresentaram quase que em sua totalidade hiperceratose sem displasia ou displasia leve, deixando claro que existe essa correlação do aspecto clínico e as alterações histopatológicas das leucoplasias bucais.

Saito et al., em 2001, avaliaram os dados de 142 pacientes diagnosticados com leucoplasia no período de 1976 a 1997 e acompanhados por mais de 6 meses. Os pacientes que tiveram algum diagnóstico de câncer na região de cabeça e pescoço antes do diagnóstico da leucoplasia foram excluídos do estudo. A displasia epitelial foi diagnosticada de acordo com os critérios da OMS. Os autores obtiveram uma média de acompanhamento dos pacientes de 4 anos, variando de 7 meses a 16 anos. Dentre os 142 pacientes, 80 pertenciam ao gênero masculino e 62 ao gênero feminino, com média de idade de 54 anos. Com relação ao local de acometimento, 55 casos acometeram gengiva, 40 a língua, 24 a mucosa bucal, 17 no palato e 6 o soalho bucal. O exame histopatológico revelou 7 casos de displasia severa, 36 de displasia moderada, 48 displasia leve e 51 hiperceratose sem displasia. Dentre os pacientes 9 tiveram transformação maligna da lesão (6,3%) no período médio de 7 anos, sendo que os índices foram semelhantes para homens e mulheres. Setenta e cinco pacientes foram submetidos a excisão cirúrgica da lesão, 12 realizaram crioterapia, 4 receberam crioterapia seguido de excisão cirúrgica devido a recorrência da lesão e 51 pacientes não receberam nenhum tipo de tratamento. O índice de transformação maligna no grupo que foi tratado com cirurgia foi consideravelmente menor quando comparado com o grupo que não foi tratado, entretanto, o maior índice de transformação maligna ocorreu no grupo de pacientes tratados pela crioterapia.

Os autores também relacionaram a incidência de transformação maligna com o sitio afetado e encontraram os seguintes valores: 3.65% nas lesões gengivais, 12.5% nas lesões em língua, 8.3 nas lesões da mucosa bucal e nenhum caso foi encontrado no palato e no soalho bucal. Os autores afirmaram ainda que não existe relação obvia entre o grau de displasia epitelial e os índices de transformação e sugerem que a excisão cirúrgica da lesão de leucoplasia oral pode reduzir o risco de subsequente desenvolvimento de carcinoma.

Em 2003, Reibel publicou um artigo de revisão discutindo os principais questionamentos a cerca do prognóstico das lesões pré-malignas, como significância clínica, características histopatológicas e biologia molecular. O autor afirmou que a leucoplasia é a lesão precursora do câncer oral mais bem conhecida e que as evidências de transformação maligna são derivadas de estudos de follow-up que mostram que e 1 a 18% de todas as lesões leucoplásicas se transformam em câncer e que certos tipos de leucoplasia apresentam um risco maior para transformação. Ele ainda relata que a presença de displasia epitelial pode ser um fator preditivo de transformação maligna mais importante que as características clínicas. Entretanto, três importantes problemas estão relacionados com essa característica preditiva da displasia epitelial: o diagnóstico de displasia é essencialmente subjetivo; não são todas as lesões que exibem displasia epitelial que se transformam em câncer e que algumas podem até regredir; carcinomas podem se desenvolver a partir de lesões que não apresentam diagnóstico prévio de displasia epitelial na biopsia. Logo, a ocorrência de displasia não é um pré-requisito necessário para o desenvolvimento de uma lesão maligna e pode ser necessário desenvolver outros métodos preditivos da transformação maligna. Como consequência desses problemas, marcadores moleculares biológicos têm sido sugeridos como sendo de valor para o diagnóstico e prognóstico das leucoplasias. Marcadores de diferenciação epitelial e mais recentemente, marcadores genômicos podem melhorar a avaliação prognóstica das lesões pré-malignas, no entanto, esses marcadores devem ser considerados complementares para a avaliação prognóstica convencional.

Em um estudo retrospectivo realizado por Freitas et al., em 2006, um grupo de 73 pacientes com diagnóstico de leucoplasia entre 1997 e 2002 tiveram seus dados clínicos colhidos dos arquivos das Universidade de Santiago de Compostela . Baseado nos dados clínicos, para cada paciente, foi colhido sua idade, gênero, status tabagista, localização e tamanho da lesão no momento do diagnóstico. Dos 73 pacientes da amostra inicial, 21 foram excluídos pela impossibilidade de obter os dados com relação ao status tabagista. Os 52 pacientes restantes foram divididos em 2 grupos: tabagista desde o momento do diagnóstico e não tabagistas, pacientes que relatam nunca terem fumado. As lesões que foram biopsiadas também foram classificadas em displásicas e não displásicas. A possível relação entre o tabagismo e a localização da lesão foi investigada para cada localização de fumantes versus não fumantes através de odds ratio. Diferenças estatísticas entre as medias foram obtidas pelo teste qui-quadrado e teste T de Student para  $P < 0.05$ . Como foi notado pelos autores, 41 (79%) dos 52 pacientes eram fumantes e 11 (21%) relatam nunca terem fumado. Dentre os 41 pacientes fumantes, 78% eram homens e 22% mulheres. Dos 11 pacientes que nunca fumaram 18% eram homens e 82% mulheres. A proporção de mulheres foi显著mente maior no grupo que nunca fumou que no grupo de fumantes. A media de idade do grupo de fumantes foi de  $49.2 \pm 16.3$  anos versus  $59.4 \pm 12.6$  anos para o grupo que nunca fumou. A diferença entre eles foi estatisticamente significante ( $P = 0.039$ ). A localização de lesões em língua é significantemente mais associada aos pacientes que nunca fumaram do que entre os fumantes. A mucosa bucal e soalho foram a localização mais frequente entre os pacientes fumantes. No grupo de fumantes, a lesão variou de tamanhos menores que 2 cm em 62% dos pacientes, entre 2 e 4 cm em 31% deles, e maior que 4 cm em 8% dos pacientes. No grupo que nunca fumaram, o tamanho da lesão foi menos que 2 cm para 55% dos pacientes e entre 2 e 4 cm em 45% deles. As diferenças não foram estatisticamente significantes. Biopsias para estudo histopatológico foram obtidas em 28 pacientes, 20 deles fumantes e 8 deles relatam nunca terem fumado. No grupo de fumantes, lesão displásica foi encontrada em apenas um dos 20 paciente,

ao passo que no grupo de não fumantes as lesões displásicas foram encontradas em 3 dos 8 pacientes. Essas porcentagens foram estatisticamente significantes. Das 4 lesões displásicas, 3 estavam presentes em língua e uma em soalho bucal. Os resultados deste estudo indicam que as lesões de leucoplasia oral em pacientes que nunca fumaram são mais associadas a mulheres que homens, são mais ligadas a localização em língua que as lesões ligadas ao tabaco e apresentam displasia epitelial mais comumente que as lesões nos pacientes que fumam. Entretanto essas conclusões devem ser consideradas preliminares e não definitivas em virtude da pequena amostra estudada.

Um estudo retrospectivo realizado por Holmstrup et al., em 2006, avaliou pacientes portadores de leucoplasia no intuito de obter acompanhamento a longo prazo de lesões pré-malignas orais que receberam ou não intervenção cirúrgica, bem como estabelecer alguns fatores importantes para o desenvolvimento de câncer. A amostra composta de 269 lesões em 236 pacientes onde 41% tinham aspecto homogêneo e 49% não homogêneo e 5% eritroplásicas. O fatos importantes destacados foram que 73% das lesões estavam associadas ao tabaco e 71% delas mostram algum grau de displasia epitelial. Parte do tratamento foi realizada por excisão e o local recoberto por enxertos livres de mucosa ou pele e acompanhados por um período de 1.5 a 18.6 anos. A outra parte da amostra, 157 lesões, não recebeu intervenção cirurgia sendo 85% do tipo homogênea, 11% não homogêneas e 3% eram lesões eritroplásicas, 81% eram tabagista, o tamanho médio foi 503 mm<sup>2</sup> e 12% exibiram displasia epitelial. Em 65 lesões não foi realizado biopsia e os pacientes foram acompanhados por um período médio de 5.5 anos e neles somente foram feitas biopsia se houvessem sinais indicativos de desenvolvimento maligno. Todos os pacientes foram encorajados a abandonar o hábito tabagista. O possível papel das diferentes variáveis para o desenvolvimento de câncer foi estimado pela regressão logística das médias. No acompanhamento pós cirúrgico 12% desenvolveram carcinoma depois de uma média de acompanhamento de 7.5 anos. Lesões não homogêneas foram

as mais frequentes no grupo de transformação maligna. Lesões com ou sem displasia epitelial desenvolveram carcinoma com a mesma frequência. Dentre as 175 lesões que não foram tratadas, 16% delas desapareceu e 4% desenvolveram carcinoma após um período médio de 6.6 anos. A maior frequência de transformação maligna desenvolvida 15%, foi encontrada para as leucoplasia não homogêneas. Dentre as lesões com displasia leve, 14% desenvolveram carcinoma e 2% das lesões sem displasia também se transformaram. A regressão logística mostrou risco 7 vezes maior de lesões não homogêneas se transformarem em câncer quando comparadas com lesões homogêneas e risco 5.4 vezes maior de transformação para lesões com tamanho maior que 2 mm<sup>2</sup>. Nenhuma das outras variáveis estudadas foram fatores de risco estatisticamente significantes para transformação maligna.

Em 2006, Lee et al., realizaram um estudo de prevalência e fatores de risco para carcinoma e displasia em leucoplasias orais. Para isso, todos os dados dos pacientes com diagnóstico clínico de leucoplasia que foram atendidos no departamento de cirurgia oral e maxilofacial da Universidade de Taiwan entre 1997 e 2004 foram coletados. Os dados foram colhidos por profissionais bem treinados e com experiência na área, os dados colhidos foram idade, gênero, histórico prévio de câncer oral, localização, tamanho e aparência clínica da lesão e histórico de hábitos incluindo consumo de álcool, tabagismo e hábito de mastigar betel. Foi feita a distinção clínica entre a forma homogênea e não homogênea.

Lodi et al., em 2006 e 2008 avaliaram a efetividade, segurança e aceitabilidade dos meios de tratamento para a leucoplasia, para isso realizaram uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados Cochrane Oral Health Groups Trials Register, CENTRAL, MEDLINE, e EMBASE. Foram incluídos os trabalhos de estudos randomizados controlados realizados em pacientes com diagnóstico de leucoplasia oral. Os autores consideraram primariamente transformação maligna e posteriormente resolução clínica, modificação histológica e frequência de efeitos adversos. Quando válidos e

relevantes, os dados foram coletados e uma meta-analise foi realizada. A possível efetividade das intervenções cirúrgicas, incluindo terapia com laser e crioterapia nunca foram estudadas por meio de estudos randomizados controlados. No entanto, 25 estudos randomizados controlados de intervenções não cirúrgicas foram identificados e após a exclusão de 16 deles por diferentes razões, nove foram incluídos nessa revisão. Vitamina A e retinoides foram testados em cinco RCTs, dois estudos testaram beta caroteno e carotenoides, outras drogas testadas foram bleomicina em um estudo, chá misto em um estudo, e Ketorolac em um estudo. Em dois estudos foram encontrados transformação maligna, nenhum dos tratamentos testados mostraram benefícios quando comparados com o placebo. Tratamento com beta caroteno, licopeno e vitamina A ou retinoides foram associados com índices significantes de resolução clínica quando comparados com o placebo ou não tratamento. Os autores ainda afirmam que até o presente momento não existe tratamento efetivo na prevenção da transformação maligna das leucoplasias. Os tratamentos podem ser efetivos na regressão da lesão, entretanto efeitos adversos são comumente encontrados.

Em 2007, Ariyarwardana et al., realizaram avaliação da mucosa bucal de trabalhadores empregados nas plantações de chá do Sri Lanka em um processo de rastreamento de duas etapas, sendo a primeira desenvolvida por oficiais médicos e a segunda feita por especialistas em diagnóstico bucal. Foram avaliados 12716 pessoas nos seus locais de trabalho, conseguindo atingir uma cobertura de 1/6 da força total de trabalho. Foram encontrados 14 casos de câncer oral e 848 indivíduos com lesões pré-malignas (6.7%), valores elevados quando comparados com a prevalência encontrada na população geral (4.6%). Os autores ainda salientam a importância na capacitação dos profissionais de saúde de pequenos centros médicos a participar da promoção de saúde bucal e identificação de lesões de câncer e lesões pré-malignas.

Em 2007, Lapthanasupkul et al., realizaram um estudo clínico-patológico e de prevalência das lesões de leucoplasia e eritroplasia em um grupo de

pacientes tailandeses. Foram incluídos todos os casos diagnosticados como leucoplasia e eritroplasia no período de 1973 a 2004 arquivados no departamento de patologia oral da faculdade de Mahidol. Dentre as 7.177 biópsias existentes nos arquivos, 123 eram casos de leucoplasia (1,7%) e 9 casos de eritroplasia (0.13%). Não foi identificado predileção por gênero e o pico de incidência das lesões foi na quarta década de vida para homens e quinta década para as mulheres. O local de acometimento mais comum para a leucoplasia foi a mucosa bucal com 28.5% dos casos, seguido da mucosa alveolar com 18.7% e língua com 16.3%. O estudo microscópico da leucoplasia revelou hiperqueratose com ou sem acantose em 60.9% dos casos, displasia epitelial em 10.6% e carcinoma de células escamosas em 4.9%. A eritroplasia foi encontrada em 6 homens e 3 mulheres com pico de incidência na sétima década de vida, acometendo mais comumente a região de palato, sendo que dos 9 casos encontrados, 6 deles apresentavam diagnóstico histológico de carcinoma de células escamosas. Os autores ressaltam o maior índice de transformação maligna das eritroplasias quando comparado com as lesões leucoplásicas.

Roosaar et al., em 2007, realizaram um estudo de cohort com 555 indivíduos diagnosticados com leucoplasia entre os anos de 1973-1974 em uma pesquisa de base populacional e que foram acompanhados até janeiro de 2002. A amostra final de 104 pacientes provenientes dos 297 membros sobreviventes dos 555 indivíduos do estudo de cohort que ainda viviam na área foram convidados para um re-exame, sendo que apenas 67 deles compareceram. No que diz respeito à amostra inicial de 555 pacientes, 84% deles eram do gênero masculino, com pico de incidência na quarta e quinta década de vida. Com relação ao tabagismo, 84% da amostra fumavam diariamente e apenas 16% não. No momento do re-exame, 43% das 67 lesões leucoplásicas haviam desaparecido e 57% ainda persistiam. Dentre as 29 lesões que desapareceram 82% estavam presentes em pacientes que nunca haviam fumado ou que haviam abandonado o vício, ao passo que no grupo em que a lesão permaneceu 47% pacientes nunca fumaram ou haviam

abandonado o vício. A interrupção do tabagismo após o primeiro encontro em 1973 e 1974 foi relatada por 18 dos 29 pacientes que não apresentavam mais a lesão e por 12 dos 38 pacientes que ainda apresentavam lesão. Também foi evidenciado que as lesões de leucoplasia em novos locais da cavidade oral foi muito mais comum nos pacientes que permaneceram fumando diariamente do que naqueles que nunca fumaram ou que haviam abandonado o vício ( $P < 0.01$ ). Dos 67 pacientes re-examinados, 3 desenvolveram carcinoma a partir de lesões de leucoplasia pré-existentes. Os autores ainda encontraram diferença estatisticamente significante para a associação entre a interrupção no uso do tabaco e o desaparecimento das lesões.

Em 2007, Wrangle et al., realizaram uma revisão da literatura sobre o entendimento da biologia do carcinoma de células escamosas, bem como dos estudos para prevenir a transformação maligna de lesões chamadas “cancerizáveis”. Baseado nos dados dos estudos até a data de realização da revisão, não é recomendado à realização de quimioprevenção com nenhuma substância relatada na literatura, uma vez que sua efetividade não é, de fato, confirmada. No entanto, está claro que a interrupção do tabagismo é uma intervenção efetiva na prevenção das lesões pré-malignas e transformação maligna das mesmas. Os autores ainda afirmaram que o futuro dessa área de estudo deverá envolver uma escolha racional de um tratamento composto por varias drogas, baseado no atual entendimento da biologia do carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço.

Um estudo realizado por Pimenta et al., em 2008 investigou mutações em um suposto gene supressor de tumor, o gene WWOX, localizado no sitio 16q23.3, o segundo mais frágil presente em várias neoplasias malignas, incluindo o carcinoma de células escamosas. Nesse trabalho os autores estudaram o papel do gene WWOX em 23 casos de leucoplasias, utilizando exames de PCR e imunohistoquímico, encontraram redução na expressão e transcrição alterada de mRNA em 35% das lesões quando comparado com mucosa normal. A maioria das lesões transcrição alterada tinha uma redução

na expressão da proteína WWOX. Apesar de a expressão normal da proteína WWOX ter sido encontrada em algumas lesões com displasia epitelial, todas as lesões que apresentaram alteração na expressão apresentavam evidências de displasia e nenhum caso de lesão sem displasia apresentou alterações. Logo, os autores afirmam que o gene WWOX alterado é uma mudança genética precoce e pode contribuir para a carcinogênese oral.

Buajeeb et al., em 2009, tentaram estabelecer a expressão da p16, proteína marcadora de transformação maligna em lesões de câncer bucal e lesões pré-malignas como a leucoplasia com e sem displasia epitelial. A expressão da p16 foi investigada em 56 amostras de carcinoma espinocelular, leucoplasia com e sem displasia e mucosa oral normal. Para tal, os autores realizaram exames imunohistoquímicos, usando CINtec™ p16INK4a Histology Kit e foram consideradas como positivas todas as células que tiveram seu núcleo ou citoplasma marcado. No entanto, os autores não encontraram diferença estatisticamente significante na expressão da p16 entre as lesões de carcinoma, leucoplasia com e sem displasia e mucosa oral normal. Eles ainda afirmam que o marcador p16 não é confiável para displasia epitelial e transformação maligna.

Em 2009, o INCA divulgou a estimativa da incidência de câncer para o ano de 2010, na qual o carcinoma epidermóide (CE) da cavidade oral figurava entre as dez neoplasias malignas mais comuns, a quinta mais frequente no gênero masculino e a sétima no gênero feminino e representa 90% de todas as neoplasias malignas região oral e maxilofacial. A estimativa da incidência para o ano de 2010 é de 10.330 novos casos para homens e 3.790 novos casos para mulheres, ressaltando a importância do diagnóstico precoce e estabelecimento de tratamento rápido para esses pacientes.

Hosni et al., em 2009, realizaram um estudo retrospectivo nos pacientes atendidos no serviço de estomatologia entre os anos de 1978 a 2006, diagnosticados com eritroplasia e eritroleucoplasia. Foram avaliados dados

clínicos tais como, sexo, idade, tabagismo, etilismo entre outros e achados histopatológicos. Foram encontrados 13 pacientes (0,072%), dois portadores de eritroplasia e 11 portadores de eritroleucoplasia, predominância do sexo masculino e tabagismo em todos os pacientes. A idade variou entre 33 e 71 anos, com média de 57 anos. O palato mole foi o local de acometimento em 77% dos casos e a sintomatologia dolorosa estava presente em 61,5% dos pacientes. Com relação aos achados histopatológicos, 55% dos pacientes com eritroleucoplasia apresentaram carcinoma invasivo, 18% carcinoma *in situ*, e 27% displasia epitelial. Dos pacientes com eritroplasia, todos apresentaram displasia epitelial em variados graus. Os autores sugeriram que os pacientes com carcinoma invasivo devem ser submetidos à remoção cirúrgica e os pacientes que apresentaram displasia epitelial devem seguir um regime criterioso de acompanhamento e realização de biópsias periódicas

Liu et al., em 2010, realizaram um estudo de cohort retrospectivo nos dados arquivados de todos os pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de leucoplasia oral no período de 1978 a 2008. Toda a história clínica e dados dos acompanhamentos foram obtidos destes arquivos. Foram excluídos do estudo todos os pacientes que não tinham diagnóstico histopatológico de leucoplasia ou com histórico clínico ou alterações patológicas compatíveis com outras lesões brancas. Também foram excluídos os pacientes que obtiveram o diagnóstico de leucoplasia concomitante com o de carcinoma de células escamosas na primeira visita e os pacientes que não foram acompanhados por mais de 12 meses. Baseado nesses critérios, 218 pacientes foram incluídos no estudo retrospectivo. Com relação às características histopatológicas, os pacientes foram classificados em displasia de baixo risco e displasia de alto risco, de acordo com os critérios da OMS. Um total de 218 pacientes foi incluído no estudo, com uma média de acompanhamento de 5.3 anos. Desses, 17.9% dos pacientes desenvolveram carcinoma oral invasivo com tempo médio de 5.2 anos para a transformação maligna. Os autores não encontraram predominância por gênero, sendo a amostra composta por 110 homens e 108 mulheres. A média de idade no

diagnóstico foi de 52.7 anos, com pico de incidência na quarta década de vida. A língua foi o sitio mais afetado com 51.4% dos pacientes, seguida da mucosa jugal com 32.6% dos pacientes. O histórico de tabagismo e alcoolismo foi observado em 29.8% e 6.9% dos casos respectivamente. Os autores também encontraram 180 casos de leucoplasia com displasia de baixo risco e 38 pacientes com displasia de alto risco. Não foram observadas diferenças estatísticas na associação dos parâmetros clínicos entre o grupo de lesões que se transformou em carcinoma de células escamosas e o grupo em que não houve transformação. Os autores também investigaram os fatores de risco para transformação maligna e obtiveram como resultados que o achado de displasia epitelial foi um fator de risco independente para transformação maligna. Outras variáveis como idade, gênero, sitio da lesão, dieta, tabagismo e etilismo não foram evidenciados como fator de risco.

Em 2010, Vázquez et al. realizaram um estudo em prontuários de 54 pacientes que foram clinicamente e histologicamente diagnosticados com leucoplasia entre os anos de 2002 e 2008. Foram analisadas algumas variáveis tais como: gênero, idade, histórico pessoal e familiar de câncer, uso de tabaco e álcool, local e numero de lesões, superfície da lesão, sintomas, tipo de leucoplasia, cor e tamanho da lesão e achados histopatológicos. As lesões de leucoplasia oral foram encontradas mais comumente no gênero masculino, em uma porcentagem de 59,3% para homens e 40,7% para mulheres. A média de idade foi de 62,57 anos, sendo que nos homens as lesões surgem mais precocemente do que nas mulheres. Histórico pessoal e familiar de câncer foi evidenciado em 7,4% e 41,7% dos pacientes respectivamente. Com relação ao tabagismo, 48,1% dos pacientes eram não fumantes, 33,3% eram fumantes e 18,5% haviam abandonado. Dentre os 54 pacientes incluídos, 55,6% deles não consumiam bebida alcoólica e o restante, consumia em quantidades variadas. A borda lateral de língua foi o local mais comum 25,9%, seguido das bochechas 18,5%, mucosa bucal 16,7%, soalho de boca 9,3%, palato, lábios e superfície ventral da língua com 7,4% cada. A leucoplasia homogênea foi o tipo mais comum de leucoplasia, presente em 51,9% dos pacientes, seguido pela

leucoplasia verrucosa, eritroplasia e leucoplasia nodular. Com relação aos achados histopatológicos, em 74,1% dos pacientes as lesões não apresentavam displasia e dentre as lesões displásicas, 93% apresentavam displasia leve, 3,7% com displasia moderada, 7,4% com displasia severa ou carcinoma in situ e 5,6% com carcinoma invasivo, sendo que o grau de displasia foi significantemente associado com o tipo de leucoplasia. Lesões displásicas foram significantemente mais comuns em pacientes com histórico familiar de câncer do que nos que não tinham, no entanto não foram encontradas associação entre o grau de displasia e o histórico pessoal de câncer. Também não foi possível estabelecer associação entre o local e o tamanho com o grau de displasia. Esses autores enfatizam que certos locais de acometimento, tais como, borda lateral de língua, soalho bucal e bochechas são associados com maior risco de transformação maligna.

Barbosa de Paulo et al., em 2011, realizaram estudo de incidência e prevalência em pacientes atendidos no ambulatório da unidade de diagnóstico estomatológico no período de 1997 a 2008. No período proposto foram atendidos 3362 pacientes, dentre os quais 66 eram portadores de leucoplasia oral, não apresentando predileção por gênero, idade média de 47,5 anos para o gênero masculino e 54,5 para o gênero feminino, pico de incidência na quinta década de vida para os homens e 61 para as mulheres. Dentre os locais de acometimento, a mucosa bucal foi a que apresentou maior quantidade de lesões e também foi a que apresentou mais lesões com atipia celular, apesar de não ser o local de ocorrência das transformações malignas.

## PROPOSIÇÃO

---

### 3 - Proposição

Considerando-se, portanto, que a leucoplasia bucal é uma lesão cancerizável, ou seja, com potencial de sofrer transformação maligna, o presente trabalho avaliou sua evolução clínica e comportamento biológico em um estudo retrospectivo de 15 anos de acompanhamento das lesões leucoplásicas diagnosticadas no ambulatório de diagnóstico estomatológico da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia no período de 1996 a 2010.

## MATERIAL E MÉTODO

---

#### 4 - Material e Método

Para atender às exigências éticas e científicas estabelecidas nas normas de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, o referido projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia e aprovado de acordo com o parecer 373/11. Previamente à realização dos exames clínicos, foi solicitada a autorização do paciente ou responsável mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O presente estudo observacional do tipo transversal teve como população alvo 76 pacientes com diagnóstico prévio de leucoplasia oral atendidos pelo serviço de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia no período de 1996 a 2010. O critério de inclusão foi estabelecido para pacientes com diagnóstico confirmado de leucoplasia e que foram acompanhados por no mínimo um ano. O diagnóstico clínico de todos os casos de leucoplasia foram feitos baseados no critério de Axéll et al., i.e., lesão predominantemente branca da mucosa oral que não pode ser caracterizada como nenhuma outra lesão definida. Excluíram-se do estudo pacientes que não concordaram em participar de forma voluntária e que apresentaram diagnóstico clínico de leucoplasia verrucosa proliferativa.

Dos 76 pacientes incluídos na pesquisa, 32 foram reexaminados no intuito de verificar possíveis alterações nas características clínicas, tais como regressão, desaparecimento ou transformação maligna. As características pertinentes às lesões de leucoplasia de cada paciente foram avaliadas por um único profissional com experiência em Estomatologia e anotadas em uma planilha eletrônica do tipo Excel (2008) idealizada com todos os dados específicos de cada paciente. Os dados avaliados foram idade, gênero, hábitos tabagistas, ingestão de bebida alcoólica, localização e tamanho da lesão no momento do diagnóstico e no reexame. Também foi realizada uma investigação através do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) para verificar se algum paciente da amostra inicial havia sido diagnosticado ou tratado com carcinoma espinocelular pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal de

Uberlândia. Caso necessário, seria realizada biópsia incisional para avaliação de possível transformação maligna.

Os dados foram compilados no programa “Statistical Package for the Social Science” (SPSS) versão 14.0, realizando-se a análise descritiva em valor absoluto e percentual. O teste estatístico não paramétrico Exato de Fisher com nível de significância de 5% foi efetuado para se verificar possíveis relações estatísticas entre as variáveis.

## **RESULTADOS**

---

## 5 – Resultados

No período avaliado, das 4593 lesões que foram diagnosticadas no ambulatório de estomatologia da Universidade Federal de Uberlândia, 76 delas apresentaram diagnóstico clínico de leucoplasia, representando 1,65% dos diagnósticos. Após a tabulação dos dados, a análise descritiva foi efetuada conforme o diagnóstico clínico, histopatológico e localização anatômica (Tabela 1).

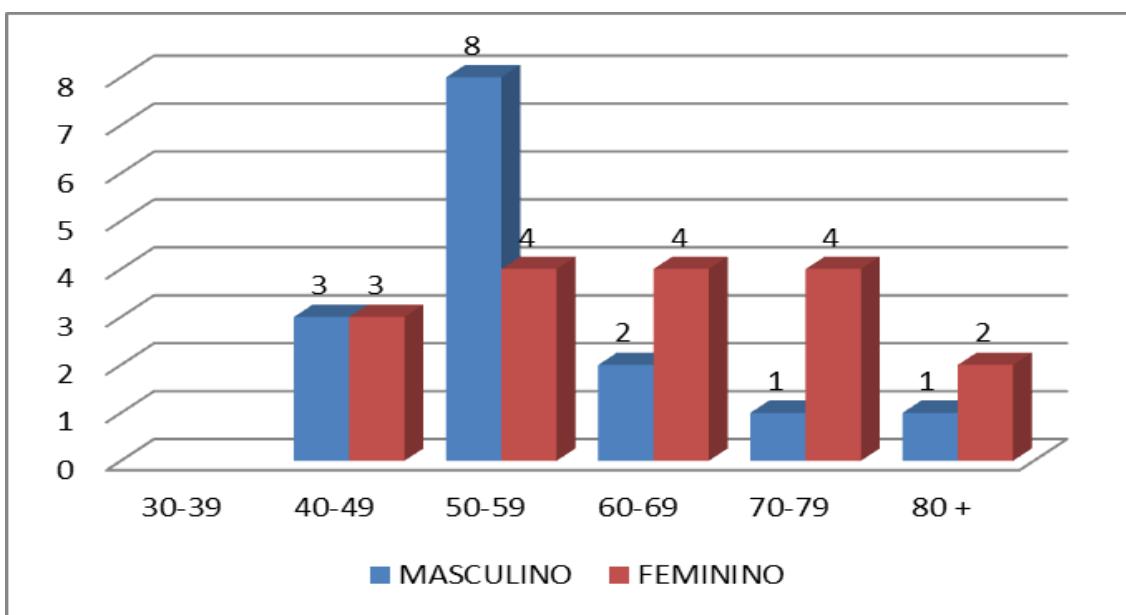
**Tabela 1:** Descrição clínico-patológica dos 76 pacientes diagnosticados com leucoplasia entre 1996 e 2010.

<b>Leucoplasia</b>	<b>N (76)</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	38	50%
Feminino	38	50%
<b>Idade</b>		
10 - 19 anos	2	2,60%
20 - 29 anos	1	1,30%
30 - 39 anos	12	15,70%
40 - 49 anos	17	22,30%
50 - 59 anos	21	27,60%
60 - 69 anos	17	22,30%
70 - 79 anos	3	3,90%
80 - 89 anos	3	3,90%
<b>Histopatológico</b>		
Não Biopsiado	39	51,30%
Inconclusivo	4	5,20%
Candidose	3	3,90%
Hiperplasia e Hiperceratose e Acantose	17	22,30%
Displasia Epitelial	11	14,40%
Carcinoma	2	2,60%
<b>Localização</b>		
Soalho Bucal	3	3,90%
Gengiva	11	14,40%
Lábio	5	6,50%
Língua	11	14,40%
Mucosa Jugal	21	27,60%
Palato	10	13,10%
Sítios Combinados	12	15,70%
Não Avaliado	3	3,90%

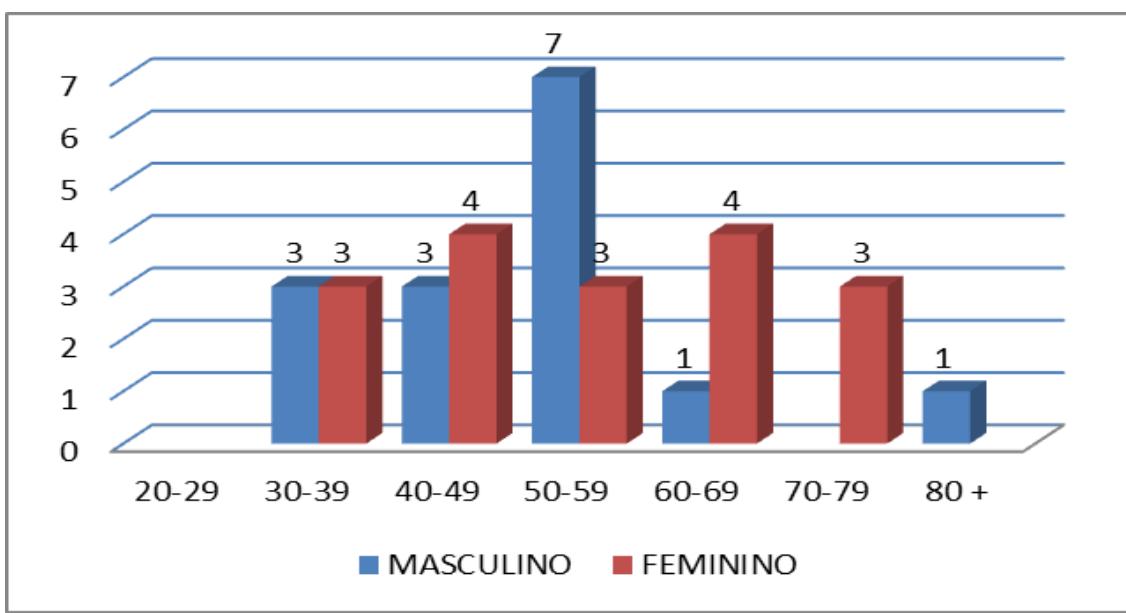
Dos 76 pacientes diagnosticados clinicamente com leucoplasia, um grupo de 32 pacientes compareceu para a reavaliação, sendo que desses, 16 (50%) pertenciam ao gênero masculino e 16 ao gênero feminino (Tabela 2). A média de idade no momento do diagnóstico era 52,9 anos e no momento do reexame foi de 60,3 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de 7,4 anos, variando de 2 a 15 anos. (Figura 1 e 2)

**Tabela 2:** Descrição clínico-patológica dos 32 pacientes diagnosticados com leucoplasia e reavaliados em 2010.

Leucoplasia	N (32)	(%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	16	50%
Feminino	16	50%
<b>Idade</b>		
40 - 49 anos	6	18,75%
50 - 59 anos	12	37,50%
60 - 69 anos	6	18,75%
70 - 79 anos	5	15,60%
80 - 89 anos	3	9,30%
<b>Tabagismo</b>		
Tabagista	18	56,25%
Ex-tabagista	7	21,80%
Não Tabagista	7	21,80%
<b>Histopatológico</b>		
Não Biopsiado	16	50,00%
Hiperplasia e Hiperceratose e Acantose	5	15,60%
Displasia Epitelial	6	18,75%
Carcinoma	5	15,60%
<b>Localização</b>		
Soalho Bucal	0	0,00%
Gengiva	4	12,50%
Lábio	1	3,10%
Língua	3	9,30%
Mucosa Jugal	6	18,70%
Palato	2	6,25%
Sítios Combinados	9	28,10%
Não Avaliado	1	3,10%
Sem Lesões	6	18,70%



**Figura 1:** Distribuição da faixa etária por gênero no exame atual

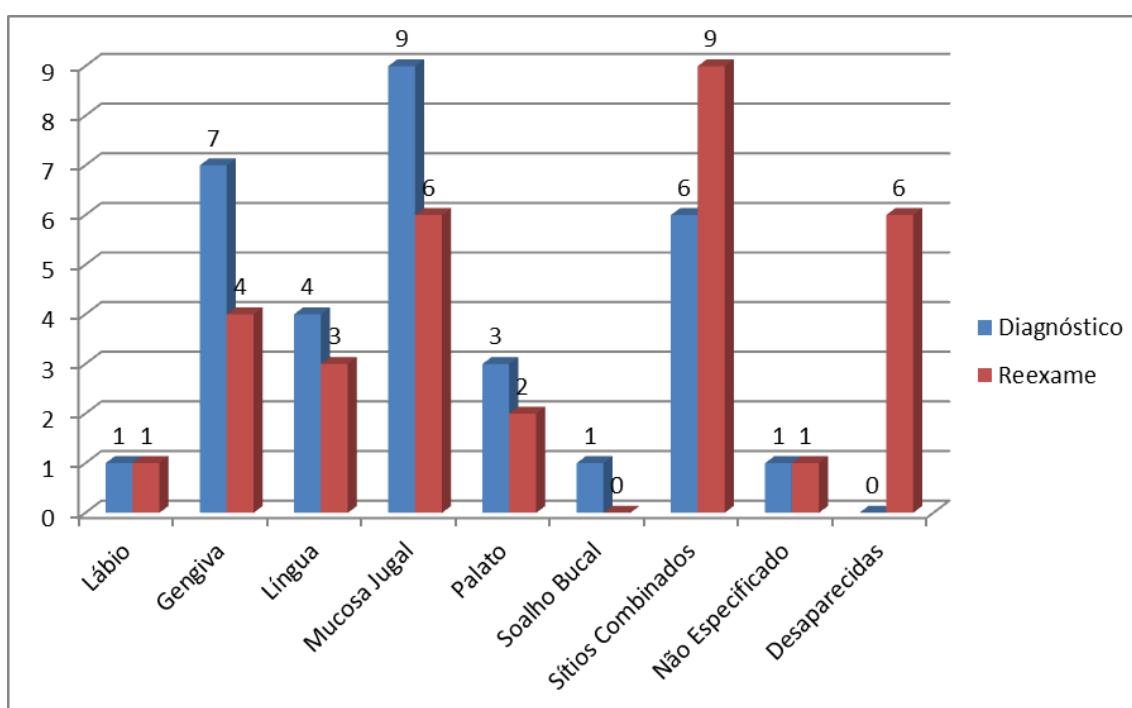


**Figura 2:** Distribuição da faixa etária por gênero, no diagnóstico.

Na avaliação bucal do primeiro exame foram encontradas 1 lesão leucoplásica em soalho bucal, 7 lesões em gengiva, 1 em lábio, 4 em língua, 9 em mucosa jugal, 3 em palato e 6 em sitios combinados, que seria a localização da lesão leucoplásica em mais de um local. Em 1 paciente não foi possível colher a informação pois ela não constava nos arquivos.

No momento do reexame não foram encontradas lesões em soalho bucal, no entanto pode ser constatada a existencia de 4 lesões em gengiva, 1 em lábio, 3 em língua, 6 em mucosa jugal, 2 em palato e 9 em sítios combinados. No paciente sem especificação da localização da lesão não foi possível colher o dado, visto que o mesmo faleceu em decorrência de um carcinoma espinocelular em boca durante o acompanhamento. Em 6 pacientes as lesões desapareceram e em 5 as lesões sofreram transformação maligna. (Figura 3) Os dados clínicos desses pacientes estão descrito na tabela 3.

Ao se aplicar o teste estatístico, exato de Fisher, a fim de estabelecer relações entre as variáveis, não obteve-se significância estatística na relação entre evolução clínica da lesão e tabagismo ( $p = 0,342$ ) e entre localização anatômica e transformação maligna ( $p = 0,322$ ).

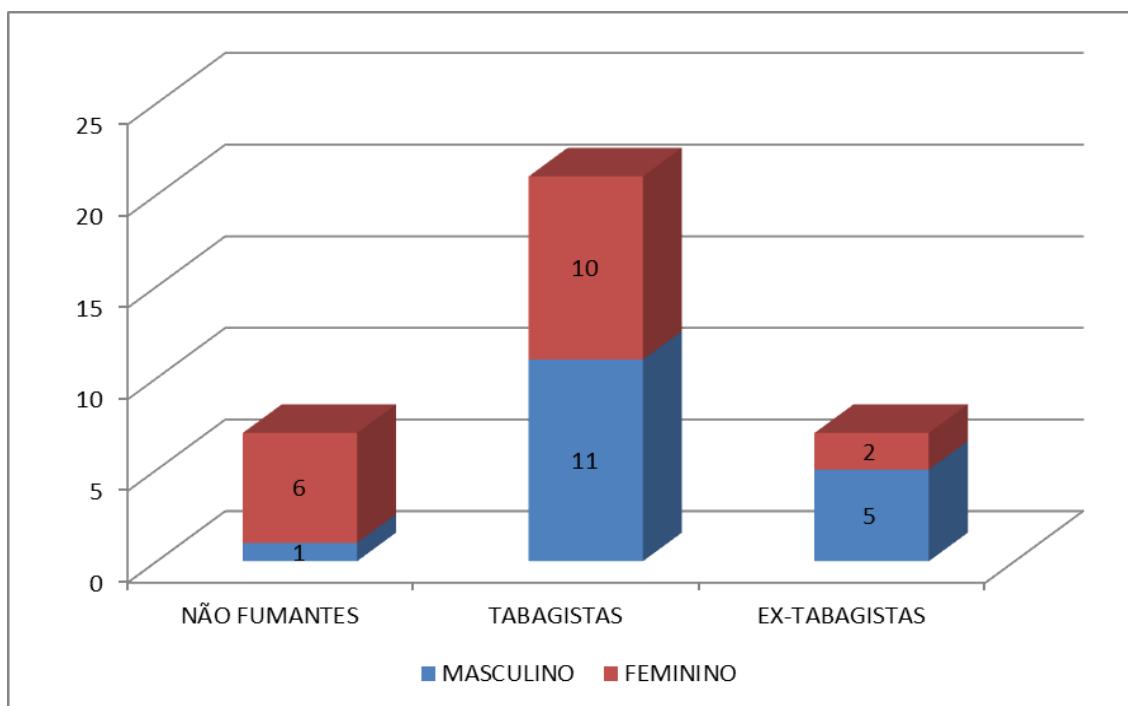


**Figura 3:** Distribuição das leucoplasias de acordo com a localização e momento do exame.

**Tabela 3:** Dados clínicos dos 5 pacientes que sofreram transformação maligna.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Gênero	Feminino	Masculino	Masculino	Masculino	Feminino
Idade	90 anos	51 anos	80 anos	50 anos	45 anos
Sítio Acometido	Dorso lingual	Mucosa jugal esquerda e direita	Não especificado	Palato mole	Mucosa jugal
Ano do Diagnóstico	2007	2010	2008	2004	2009
Sítio do Câncer	Dorso lingual	Mucosa jugal esquerda	Não especificado	Palato mole	Mucosa jugal
Status Tabagista	Não Tabagista	Tabagista	Tabagista	Tabagista	Tabagista
Tempo de Transformação	11 anos	8 anos	4 anos	1 ano	4 anos

Com relação ao tabagismo, 18 pacientes relataram fazer uso do tabaco diariamente, 7 pacientes haviam abandonado o vício e 7 pacientes nunca haviam fumado (Figura 4). A média de tempo de consumo dentre os pacientes que faziam uso diário do tabaco e dos ex-tabagistas foi de 31,8 anos, variando de 10 a 57 anos de consumo. Os pacientes que relataram serem ex-tabagistas apresentaram um tempo médio de interrupção do vício de 10,4 anos, variando de 4 a 20 anos.



**Figura 4:** Distribuição dos pacientes por gênero e consumo de tabaco

A biópsia incisional foi realizada em 15 dos 32 pacientes e em todos os casos foi compatível com diagnóstico clínico de leucoplasia. Em 5 pacientes o exame histopatológico evidenciou apenas hiperplasia, hiperqueratose e acantose epitelial, outros 6 pacientes exibiram graus variados de displasia epitelial e em 5 pacientes foi constatada a transformação maligna das lesões.

## DISCUSSÃO

---

## 6 - Discussão

Das 4593 lesões diagnosticadas no Ambulatório de Estomatologia no período proposto, 76 eram de leucoplasia, representando 1,65% dos diagnósticos. Por ser uma patologia bucal associada a fatores determinantes como o tabagismo, etilismo, entre outros fatores, existe uma variação nos valores de prevalência encontrados, pois cada grupo populacional apresenta diferentes hábitos de consumo do tabaco, álcool e outros fatores predisponentes ou indutores análogos (Barbosa de Paulo et al., 2011). No entanto, a maioria dos estudos relata uma prevalência que varia de 1 a 5% das lesões bucais e, que em média, 5% das lesões leucoplásicas sofrem transformação maligna (Schepman et al., 1998), de maneira que certas características, como o diagnóstico histopatológico de displasia epitelial, característica clínica de não homogeneidade e localização anatômica, estão associadas com um risco aumentado de malignização (Silverman et al., 1984; Schepman et al., 1998; Freitas et al., 2006).

Uma série de estudos relata que a leucoplasia oral é mais comum em pacientes do gênero masculino que feminino (Súgar et al., 1969; Roosaar et al., 2007; Vázquez et al., 2010) e um único trabalho relata maior incidência no gênero feminino (Barbosa de Paulo et al., 2011). Entretanto, em nosso estudo e em outros, a predileção por um gênero específico não foi encontrada em valores significativos, uma vez que é cada dia mais comum o hábito do fumo entre as mulheres (Lapthanasupkul et al., 2007). Tanto em nosso estudo quanto em outros trabalhos ficou evidenciado que a leucoplasia acomete pacientes de meia idade e idosos, principalmente (Súgar et al., 1969; Hogewind et al., 1989; Liu et al., 2010). No presente estudo, 80% dos pacientes apresentavam idade superior a 40 anos.

A leucoplasia pode estar presente em todas as regiões da mucosa oral, no entanto, existem locais em que essa ocorrência pode ser menor ou maior e isso se deve ao padrão comportamental do paciente no que diz respeito à maneira de consumo dos agentes causadores (Lapthanasupkul et al., 2007). Assim como em nosso estudo, Súgar et al. (1969), Hogewind et al. (1989) e

Freitas et al. (2006) encontraram a mucosa jugal como principal sítio de acometimento, seguido pela língua e mucosa alveolar. No entanto em locais onde há o predomínio do uso do cigarro de palha existe um aumento no acometimento do lábio inferior, uma vez que o cigarro fica em contato com a mucosa labial por mais tempo depositando naquela região o agente causador. Quando se analisa comportamentos diferenciados, como o hábito de mascar o tabaco ou o betel fica evidente o aumento das lesões leucoplásicas na região de soalho bucal ao passo que nos pacientes que não apresentam o tabagismo a língua passa a ser o sítio de acometimento mais comum (Barbosa de Paulo et al., 2011). No presente estudo todos os pacientes relataram formas convencionais de consumo do tabaco e na maioria deles a lesão de leucoplasia surgiu em mucosa jugal.

Da amostra inicial de 76 pacientes, 32 foram encontrados e convidados a realizar um reexame da cavidade bucal para avaliação da evolução clínica das lesões leucoplásicas. Apesar de os pacientes reavaliados corresponderem a menos da metade da amostra inicial, a comparação da análise descritiva dessas amostras evidencia uma clara similaridade entre elas, sugerindo que o grupo reavaliado representa bem o total de pacientes atendidos pelo serviço.

Ao compararmos o exame inicial com o exame final, foi possível notar a evolução clínica das lesões de leucoplasia ao longo do tempo e relacionar esta evolução com o consumo do tabaco. Fica claro quando avaliamos a localização das lesões no primeiro e no segundo momento que elas apresentam um comportamento clínico bem heterogêneo, sendo que 18,7% das lesões desapareceram, 31,2% não sofreram alteração de tamanho ou aspecto, 21,8% mostraram aumento do tamanho ou surgimento em outro local, 3,1% mostrou regressão considerável da lesão e 15,6% apresentaram transformação maligna.

Em 21,8% dos pacientes, nos quais foi verificado um aumento do tamanho ou aparecimento de lesões leucoplásicas em outros sítios, foi possível observar que 100% deles faziam uso do tabaco diariamente, concordando com o estudo de Súgar & Bánóczy (1969) e Roosaar et al. (2007) que evidenciaram que o surgimento de lesões de leucoplasia em novos locais da cavidade oral

foi muito mais comum nos pacientes que permaneceram fumando, do que naqueles que nunca fumaram ou que haviam abandonado o vício, e que a maioria das transformações malignas ocorreram nos pacientes que não abandonaram o tabaco. No entanto não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significante entre o surgimento de novas lesões com o consumo do tabaco ( $p = 0,342$ ).

Também ficou bem evidente que o tabagismo é um fator muito presente nos pacientes com leucoplasia, uma vez que 78% dos pacientes reavaliados relatam ser tabagistas, fato esse, que é encontrado nos estudos de acompanhamento de Einhorn e Wersall (1967), Hogewind et al (1989), Freitas et al. (2006) e Roosaar et al. (2007). Quando relacionamos o consumo do tabaco com o comportamento clínico das lesões de leucoplasia foi possível notar que nos pacientes em que as lesões desapareceram, 42,8% deles haviam abandonado o tabagismo por um período maior que 12 meses e outros 42,8% permaneceram com o vício. No entanto os estudos de Súgar & Bánóczy (1969) e Roosaar et al. (2007), relataram que o desaparecimento ou diminuição do tamanho da lesão é muito mais frequente no grupo de pacientes que abandonam o consumo do tabaco que entre os pacientes que perpetuam com o vício.

Em 31,2% dos pacientes foi constatada a manutenção do tamanho e localização das lesões, sendo que nesse grupo, 45,4% deles eram tabagistas, 27,7% nunca fumaram e 27,7% eram ex-tabagistas. Em apenas um paciente que havia interrompido o consumo do tabaco há 10 anos foi identificado uma diminuição considerável no tamanho da lesão, fato esse também relatado no estudo de Súgar & Bánóczy (1969) e Roosaar et al. (2007), onde o grupo tratado com eliminação do tabagismo associado ou não ao tratamento apresentou índices muito maiores de regressão e resolução da doença que no grupo onde o fator tabagismo perpetuou. Também foi possível identificar que em 3 pacientes o diagnóstico clínico de leucoplasia foi equivocado, sendo que as lesões eram compatíveis com Líquen Plano, Queilite Actinica e Reação Líquenóide, no momento do reexame.

As taxas de transformação maligna variam entre 4 e 17,5% segundo Neville & Day (2002), sendo que a maioria dos estudos relata valores de aproximadamente 5% de transformação. No presente estudo, 15,6% dos pacientes reavaliados sofreram transformação maligna das lesões de leucoplasia, taxa considerada alta quando comparada com as taxas encontradas na literatura. Assim como nesse estudo, Súgar & Bánóczy (1969), Roosaar et al. (2007) encontraram que o tabagismo está presente em mais de 80% dos pacientes que apresentam transformação maligna das lesões leucoplásicas. Entretanto os estudos de Einhorn & Wersäll (1967) e de Schepman et al (1998) relataram que a prevalência de transformação para carcinoma entre os casos de leucoplasia foi consideravelmente menor entre os usuários do tabaco do que os outros. A média de tempo para a transformação maligna foi de 5,6 anos, variando de 1 a 11 anos, valores semelhantes aos encontrados por Saito et al. (2001), Holmstrup et al. (2006) e Liu et al. (2010) e que contradizem o trabalho de Silverman et al. (1984) que relataram maiores índices de transformação maligna nos dois primeiros anos de acompanhamento e um risco diminuído depois disso.

Dos 5 pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, 3 morreram durante o acompanhamento e não foram reavaliados, mas tiveram os seus dados clínicos e histológicos colhidos a partir de seus prontuários e os outros 2 foram reavaliados e mesmo após excisão cirúrgica do tumor ainda apresentam lesões leucoplásicas na cavidade oral. Apesar de muitos trabalhos relatarem que a maior parte das transformações malignas ocorre em lesões que apresentam displasia epitelial (Bánóczy & Siba, 1976; Liu et al., 2010), apenas um paciente apresentou diagnóstico histológico de displasia epitelial prévio, fato esse também encontrado no estudo de Saito et al. (2001), que não encontrou relação obvia entre o grau de displasia epitelial e os índices de transformação. Também não foi possível relacionar a ocorrência de transformação maligna com nenhum sítio de acometimento específico tal como é descrito na literatura ( $p = 0,322$ ) (Bánóczy & Siba, 1976; Silverman et al., 1984).

## **CONCLUSÃO**

---

## 8 - Conclusão

Pelo fato de apresentarem uma forma muito heterogênea de evolução clínica, é difícil estabelecer padrões de comportamento para as lesões leucoplásicas, mas a partir dos dados obtidos por esse estudo é possível afirmar que o uso crônico do tabaco tem um papel importante na evolução das lesões e que por mais que existam fatores preditivos e formas variadas de tratamento, a interrupção do tabagismo parece ser a melhor forma para se evitar a transformação maligna.

A importância de certos fatores de risco, como localização da lesão, aspecto clínico e achados histológicos, associado com um aumento da possibilidade de transformação maligna da leucoplasia oral, não devem ser superestimados, pois uma lesão aparentemente inócuas pode se transformar em câncer, independentemente dos fatores associados a ela.

Portanto, fica claro que persistência do tabagismo é um importante fator para o surgimento de novas lesões e para a transformação maligna das leucoplasias.

## REFERÊNCIAS

## Referências \*

1. Ariyawardana A, Sitheeque MAM, Ranasinghe AW, Perera I, Tilakaratne WM, Amaratunga EAPD, et al. Prevalence of oral cancer and pre-cancer and associated risk factors among tea estate workers in the central Sri Lanka. **J Oral Pathol Med.** 2007; 36: 581-7.
2. Axéll T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. **Community Dent Oral Epidemiol.** 1984; 12: 145–54.
3. Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Wall I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21, 1994. **J Oral Pathol Med.** 1996; 25: 49-54.
4. Bánóczy JC, Siba A. Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1976; 42:766-74.
5. Barbosa de Paulo LF, Rosa RR, Rocha MA, Durighetto Junior AF. Incidência e prevalência das lesões brancas associadas ao tabagismo atendidos no ambulatório da Unidade de Diagnóstico Estomatológico da Universidade Federal de Uberlândia no período de 1997 a 2008. **Horizonte Científico.** 2011; 2: 1-20.
6. Buajeeb W, Poonsawat S, Punyasingh J, Sanguasin S. Expression of p16 in oral cancer and premalignant lesions. **J Oral Pathol Med.** 2009; 38: 104–108.
7. Einhorn J, Wersäll J. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. **Cancer.** 1967; 20:2189-93.

---

\* Normas de Vancouver Modificadas para FOUFU.

8. Freitas MD, Carrión AB, Gándara-Vila P, Antúnez-López J, García-García A, Rey JMG. Clinico pathologic aspects of oral leukoplakia in smokers and non-smokers. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2006; 102:199-203.
9. Gupta PC, Bhonsle RB, Murti PR, Daftary DK, Mehta FS, Pindborg JJ. An epidemiologic assessment of cancer risk in oral precancerous lesions in India with special reference to nodular leukoplakia. **Cancer.** 1986; 63:2247-252.
10. Hogewind WFC, van der Kwast WAM, van der Waal I. Oral leukoplakia, with emphasis on malignant transformation. A follow-up study of 46 patients. **J Cranio Max Fac Surg.** 1989; 17:128-133.
11. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesion. **Oral Oncology.** 2006; 42:461-74.
12. Hosni ES, Salum FG, Cherubini K, Yurgel LS, Fiqueiredo MAZ. Oral Erythroplakia and Speckled Leukoplakia: retrospective analysis of 13 cases. **Braz J Otorhinolaringol.** 2009; 75:295-299.
13. Laphanasupkul P, Poomsawat S, Punyasingh J. A clinic pathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. **Quintessence International.** 2007; 38: 448-55.
14. Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chen YJ, Chiang CP, Liu BY, et al. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakia in Taiwan: Prevalence and risk factors. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2006; 101:472-480.
15. Liu W, Wang YF, Zhou HW, Shi P, Zhou ZT, Tang GY. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. **BMC Cancer.** 2010; 10:685-690.
16. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia (Review). **The Cochrane Library.** 2006; 1:1-35.

17. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Little. Evidence of Effectiveness for interventions aimed at preventing oral leukoplakia from becoming malignant. **J Evid Base Dent Pract.** 2008; 8: 8-9.
18. Ministério da saúde, Portal do Instituto Nacional do Câncer (INCA) [homepage na internet], www.inca.gov.br/Estimativas 2010. Incidência de câncer no Brasil – **INCA**. 2009.
19. Pimenta FJ, Cordeiro GT, Pimenta LGGS, Viana MB, Lopes J, Gomez MV, et al. Molecular alterations in the tumor suppressor gene WWOX in oral leukoplakias. **Oral Oncology.** 2008; 44: 753-758.
20. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological and molecular biological characteristics. **Crit. Rev. Oral. Biol. Med.** 2003; 14:47-62.
21. Rodrigues TLC, Costa LJ, Sampaio MCC, Rodrigues FG, Costa ALL. Oral leukoplakias: clinical-histopathologic relation. **Pesqui Odontol Bras.** 2000; 14:357-3610.
22. Roosaar A, Yin L, Johansson ALV, Sandborgh-Englund G, Nyrén O, Axell T. A long-term follow-up study of the natural course of oral leukoplakia in a Swedish population-based sample. **J Oral Pathol Med.** 2007; 36:78-82.
23. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, et al. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. **Int J Oral Maxillo Fac Surg.** 2001; 30:49-53.
24. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from the Netherlands. **Oral Oncology.** 1998; 34: 270-75.

25. Schepman KP, van der Waal I. A proposal of a classification and staging system for oral leukoplakia: a preliminary study. **Oral Oncol Eur J Cancer.** 1995; 6:396-398.
26. Silverman Jr S, Bhargava K, Mani NJ, Smith LW, Malaouwalla AM. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57.518 industrial workers of Gujarat, India. **Cancer.** 1976; 38:1790-95.
27. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation: A follow-up study of 257 patients. **Cancer.** 1984; 53:563-568.
28. Súgar L, Bánóczy J. Follow-up studies in oral leucoplakia. **Bull Wld Hlth Org.** 1969; 41:289-293.
29. Vázquez-Álvarez R, Fernández-González F, Gándara-Vila P, Reboiras-López D, García-García A, Gándara-Rey JM. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2010; 15:832-838.
30. World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral pre-cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1978; 46: 518–39.
31. Wrangle JM, Khuri FR. Chemoprevention of squamous cell carcinoma of the head and neck. **Current Opinion in Oncology.** 2007; 19:180–187.

# Anexo 1

## ETIQUETA

<b>Nome</b>		<b>Sexo</b> <input type="checkbox"/> Masc. <input type="checkbox"/> Fem.
<b>End. Res.</b>		<b>CEP.</b>
<b>Bairro</b>		<b>Cidade de residência:</b>
<b>Ocupação</b>		<b>Data de Nasc.</b> / /
		<b>E. Civil</b>
<b>CPF</b>	<b>RG</b>	

<b>Endereço de pai ou mãe – parente que normalmente não muda de casa</b>		
<b>Nome</b>		<b>Sexo</b> <input type="checkbox"/> Masc. <input type="checkbox"/> Fem.
<b>End. Res.</b>		<b>CEP.</b>
<b>Bairro</b>		<b>Cidade de residência:</b>

### Questionário:

Idade atual:

Quantos anos no 1º diagnóstico?

Foi realizado o procedimento de biópsia? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

Se sim, qual foi o laudo? \_\_\_\_\_

Você fuma? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Já fumou? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

Há quanto tempo parou de fumar? \_\_\_\_\_

Qual a quantidade por dia? \_\_\_\_\_/dia

Faz uso do fumo ou similar de outra forma? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Ingere bebida alcoólica? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Com qual freqüência?

\_\_\_\_ Menos de 1x por semana      \_\_\_\_ 1x por semana      \_\_\_\_ Mais de 1x por semana

Têm o hábito de mordiscar a boca? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Já causou algum tipo de trauma frequente na região da lesão leucoplásica? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Você sabe o que é leucoplasia? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Foi realizado algum tratamento para Leucoplasia? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Qual tratamento? \_\_\_\_\_

Sua Leucoplasia na boca já te trouxe algum desconforto? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Quais? \_\_\_\_\_

Ainda os tem? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Houve períodos de remissão total desse desconforto? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Você notou se a lesão alterou de tamanho? \_\_\_\_ aumentou \_\_\_\_ diminuiu \_\_\_\_ não sabe

Sua leucoplasia já desapareceu completamente? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Usa próteses totais ou parciais? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

Esta tomando algum remédio? \_\_\_\_ Sim \_\_\_\_ Não

(\_\_\_\_\_)

### **Observações:**

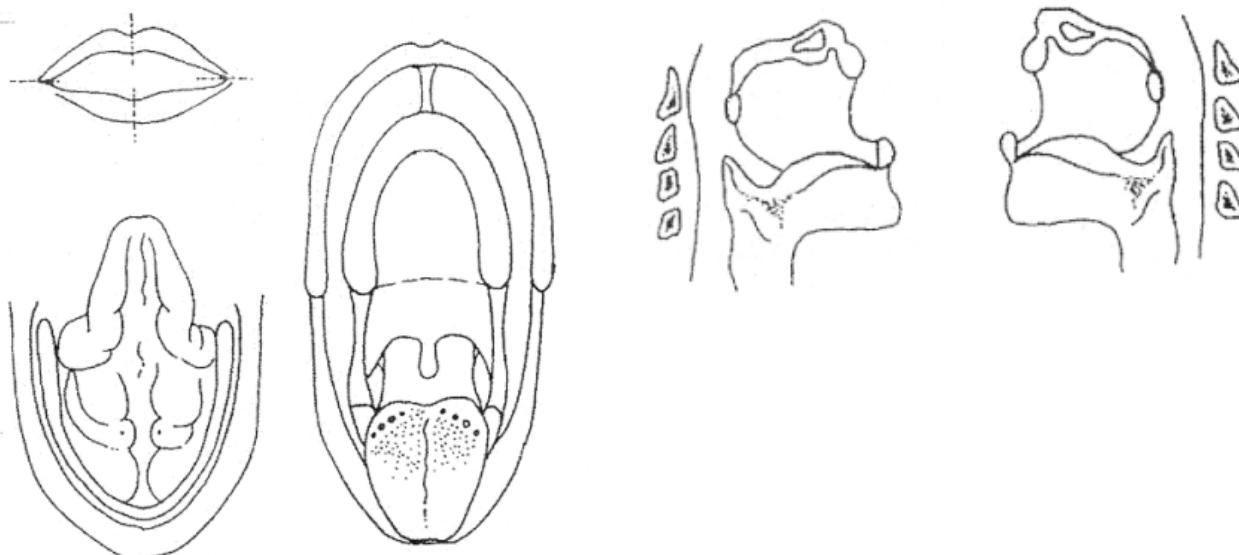
Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_

**Exame Clínico**

**Desdentado total:**

Superior       Inferior

Condições Dentárias - Data / / (observar restaurações metálicas e coroas totais)								
18	17	16	15	14	13	12	11	
55	54	53	52	51		21	22	23
48	47	46	85	84	83	82	81	24
45	44	43	42	41		71	72	73
						31	32	33
						34	35	36
						37	38	
<b>Observações</b>								



## Anexo 2

Descrição dos dados clínicos do paciente no momento do diagnóstico e no momento do reexame

Paciente 1:

Paciente gênero masculino com diagnóstico histológico de leucoplasia aos 34 anos, está em acompanhamento faz 8 anos. Tabagista há 27 anos, fumando 3 maços por dia, não consome bebida alcoólica, não relata nenhum trauma sob a lesão leucoplásica, apenas ardência que já não sente mais. Relata aumento no tamanho da lesão que nunca desapareceu. Não faz uso de próteses e nem de medicamentos. Não apresenta alteração sistêmica. No primeiro exame o paciente apresentava placa branca na mucosa jugal bilateral, ventre de língua, soalho bucal e em alguns locais as placas brancas se apresentam eritroplásicas. No exame atual, apresenta placa branca heterogênea na mucosa jugal bilateral, ventre de língua, soalho bucal e rebordo alveolar. A lesão de soalho apresenta pontos eritematosos e áreas mais varrucosas.

Paciente 2:

Paciente gênero feminino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 48 anos, está em acompanhamento faz 9 anos. Tabagista há 15 anos, fumando 1 maço por dia, não consome bebida alcoólica, não relata nenhum trauma sob a lesão leucoplásica, não relata desconforto e não sabe relatar alteração no tamanho da lesão. Faz uso de próteses removíveis e de captopril e hidroclorotiazida para hipertensão. No primeiro exame apresentava placa branca eritematosa palato mole e orofaringe. No exame atual, apresenta lesão com pontilhados brancos bem delimitada na região de palato mole lado direito de consistência normal.

Paciente 3:

Paciente gênero feminino com diagnóstico histológico de leucoplasia com discreta displasia aos 60 anos está em acompanhamento faz 12 anos.

Tabagista durante 15 anos, e parou de fumar fazem 2 anos, não consome bebida alcoólica e não relata nenhum trauma sob a lesão leucoplásica, não relata desconforto e relata que a lesão diminui de tamanho. Faz uso de próteses removíveis e não relata nenhuma alteração sistêmica. No primeiro exame apresentava placa branca na região de comissura direito e mucosa jugal retrocomissural. No exame atual não apresenta mais lesões na cavidade oral.

Paciente 4:

Paciente gênero feminino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 69 anos, está em acompanhamento faz 3 anos. Nega tabagismo, etilismo e trauma sob a lesão leucoplásica. Paciente não sabe relatar alteração no tamanho da lesão. Faz uso de próteses removíveis, nefedipina e simvastatina para tratamento de hipertensão. No primeiro exame apresentava lesão branca na região cervical dos dentes 21 e 22. No exame atual apresenta placa branca com áreas avermelhadas na região palatina do 11 e 21 e na papila gengival por vestibular.

Paciente 5:

Paciente gênero masculino com diagnóstico histológico de acantose e hiperceratose aos 57 anos, está em acompanhamento faz 4 anos. Tabagista durante 40 anos, fumando um maço por dia e consome bebida alcoólica pelo menos uma vez por semana. Não relata trauma sob a lesão leucoplásica e não sabe se a lesão alterou de tamanho. Faz uso de próteses removíveis e nega uso de medicamentos e alteração sistêmica. No primeiro exame apresentava lesão branca assintomática no ramo da mandíbula lado esquerdo. No exame atual apresenta placa branca em mucosa jugal e comissura bilateral e rebordo alveolar mandibular direito.

Paciente 6:

Paciente gênero masculino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 54 anos, está em acompanhamento faz 5 anos. Tabagista durante 45 anos (3

maços por dia) e parou de fumar há 4 anos. Nega consumo de bebida alcoólica e trauma sob a lesão. Relata diminuição no tamanho da lesão, não usa prótese e faz uso de aprezolan para depressão. No primeiro exame apresentava lesão branca em comissura labial lado direito. No exame atual não apresenta lesões em cavidade oral.

Paciente 7:

Paciente gênero masculino com diagnóstico histológico de leucoplasia aos 31 anos está em acompanhamento faz 19 anos. Tabagista há 17 anos, fumando 12 cigarros por dia e consome bebida alcoólica pelo menos uma vez por semana. Nega trauma sob a lesão e não sabe relatar alteração no tamanho da mesma. Não usa prótese e faz uso de enalapril e alodipina para hipertensão. No primeiro exame apresentava lesões brancas hiperplásica sendo a maior de 1,5 cm próxima a região do 37 por vestibular assintomática e consistente. No exame atual apresenta placas brancas com 1 cm na região dos dentes 15 e 16 e outra lesão branca no rebordo alveolar entre os dentes 34 e 36.

Paciente 8:

Paciente gênero feminino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 58 anos, está em acompanhamento faz 6 anos. Tabagista há 55 anos, fumando um maço por dia e não consome bebida alcoólica. Nega trauma sob a lesão e relata diminuição no tamanho da mesma. Faz uso de próteses removíveis e nega uso de medicamentos e alteração sistêmica. No primeiro exame apresentava lesão branca com 1 cm de diâmetro séssil, dolorosa ao toque na região do 46 por vestibular. No exame atual placa branca em rebordo alveolar inferior esquerdo e direito. Lesões homogêneas tanto por vestibular quanto por lingual (diagnóstico diferencial com hiperceratose friccional).

Paciente 9:

Paciente gênero masculino com diagnóstico histológico de hiperceratose e hiperplasia epitelial com atipia intensa aos 53 anos, está em

acompanhamento faz 3 anos. Tabagista há 45 anos, fumando 2 maços por dia. Nega consumo de bebida alcoólica e trauma sob a lesão leucoplásica. Relata aumento no tamanho da lesão, não usa próteses removíveis, portador de HIV e faz uso de retrovirais. No primeiro exame apresentava lesão esbranquiçada indolor verrucóide e séssil com 5 cm de diâmetro na região de comissura labial bilateral e no dente 47. No exame atual apresenta lesão branca com área exofítica em comissura labial esquerda com 9 cm e placa branca em comissura direita 4 cm.

Paciente 10:

Paciente gênero feminino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 56 anos, esta em acompanhamento faz 5 anos. Tabagista há 49 anos, fumando 1 maço por dia e relata consumo de bebida alcoólica pelo menos uma vez por semana. Relata trauma sob a lesão leucoplásica e aumento da mesma nos últimos anos. Não faz uso de próteses e relata usar omeprazol para tratamento de gastrite. No primeiro exame apresentava leucoplasia (nódulo) em mucosa jugal esquerda 0,5 com assintomático. No exame atual apresenta lesão nodular de aspecto fibroso não compatível com leucoplasia.

Paciente 11:

Paciente gênero feminino com diagnóstico histológico de leucoplasia e hiperplasia aos 52 anos, está em acompanhamento faz 9 anos. Nega tabagismo e relata ingerir bebida alcoólica pelo menos uma vez por semana. Não relata trauma sob a lesão e manutenção no tamanho da mesma. Faz uso de próteses removíveis e de enalapril, hidroclorotiazida, omeprazol e citralina para tratamento de hipertensão. No primeiro exame apresentava placa branca em fundo de saco de vestíbulo superior direito com 2 cm. No exame atual apresenta placa branca no fornix vestibular com aproximadamente 3 cm de diâmetro de superfície homogênea.

Paciente 12:

Paciente gênero masculino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 39 anos, está em acompanhamento faz 5 anos. Tabagista durante 13 anos, fumando 2 maços por dia e relata ter parado há 5 anos. Nega consumo de álcool e trauma sob a lesão. Relata sintomatologia dolorosa, não faz uso de medicamentos e não apresenta alteração sistêmica. No primeiro exame apresentava lesão branca com aspecto rendilhado na mucosa jugal bilateral e dorso de língua. No exame atual apresenta lesão branca reticulada em mucosa jugal bilateral e dorso de língua.

Paciente 13:

Paciente gênero masculino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 52 anos, está em acompanhamento faz 6 anos. Tabagista há 45 anos, fumando 1 maço por dia e ingere bebida alcoólica mais de uma vez por semana. Não relata trauma sob a lesão e não sabe identificar alteração no tamanho da lesão. Faz uso de próteses removíveis e de daflon, omeprazol, bromoprida e xampix. No primeiro exame apresentava lesão placa branca em soalho de boca permeado por regiões vermelhas e apresenta ardência. No exame atual apresenta placas brancas heterogêneas com áreas eritroplásicas em soalho bucal bilateral e borda de língua lado direito.

Paciente 14:

Paciente gênero masculino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 43 anos, está em acompanhamento faz 13 anos. Tabagista durante 25 anos e relata ter parado há 20 anos, ingere bebida alcoólica pelo menos uma vez por semana. Nega trauma sob a lesão e não sabe relatar alterações no tamanho da mesma. É portador de próteses removíveis e faz uso de zilorik e conchicina para gota. No primeiro exame apresentava placa branca assintomática unifocal no rebordo alveolar inferior direito. No exame atual apresenta placa branca no rebordo alveolar inferior com 1 m.

Paciente 15:

Paciente gênero masculino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 43 anos, está em acompanhamento faz 5 anos. Nega tabagismo e etilismo. Nega trauma secundário e relata aumento na lesão. Não usa próteses nem medicamentos. No primeiro exame apresentava lesão leucoplásica em lábio inferior assintomático 5 mm consistência a palpação semelhante a mucosa. No exame atual apresenta placa branca de 1 cm no lábio inferior (dagnóstico diferencial com queilita actinica).

Paciente 16:

Paciente gênero feminino com diagnóstico histológico de hiperqueratose com discreta atipia epitelial aos 46 anos, está em acompanhamento faz 9 anos. Nega tabagismo e etilismo e relata dor que melhorou com o uso de corticoide. No primeiro exame apresentava lesão branca superficial aprox. 1 cm na borda lateral de língua direita. No exame atual apresenta placa mista branca e preta em borda de língua (apresenta restaurações de metal na região reação liquenoide ?).

Paciente 17:

Paciente gênero feminino com diagnóstico histológico de hiperceratose com atipia celular moderada aos 79 anos, está em acompanhamento faz 4 anos. Negal tabagismo e etilismo. A presenta sintomatologia dolorosa e relata diminuição no tamanho da lesão. Faz uso de medicamentos para hipertensão, circulação e tireoide. No primeiro exame apresentava lesão no rebordo alveolar com aspecto branco bem delimitado região do 46 e 47. No exame atual não apresenta mais lesões em cavidade oral.

Paciente 18:

Paciente gênero feminino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 42 anos, está em acompanhamento faz 12 anos. Tabagista há 30 anos, fumando 2 maços por dia, nega etilismo e trauma sob a lesão. Relata diminuição no tamanho da lesão e faz uso de medicamentos para hipertensão, anemia, artrite e fibromialgia. No primeiro exame apresentava placa leucoplásica a direita do

freio lingual e não se desprende por raspagem. No exame atual apresenta placa branca em freio lingual com 2 cm de diâmetro.

Paciente 19:

Paciente gênero feminino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 70 anos, está em acompanhamento faz 3 anos. Tabagista durante 20 anos fumando 1 maço por dia e relata ter parado há 10 anos. Nega etilista e trauma secundário na lesão. Não sabe relatar alteração no tamanho da lesão. Faz uso de próteses e nega alteração sistêmica. No primeiro exame apresentava placa branca na mucosa jugal esquerda e direita, rebordo alveolar inferior e superior com 0,5 cm cada. No exame atual apresenta diminuição da placa branca na mucosa jugal direita mas manutenção das outras lesões.

Paciente 20:

Paciente gênero feminino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 42 anos, está em acompanhamento faz 4 anos. Tabagista há 30 anos fumando 10 cigarros por dia e relata etilismo uma vez por semana. Nega trauma secundário na região e relata aumento no tamanho das lesões. Não usa próteses e faz uso de relaxante muscular para fibromialgia. No primeiro exame apresentava manchas brancas no palato mole, dorso de língua e rebordo inferior indolor áspero não removível e multifocal. No exame atual apresenta placa branca em rebordo alveolar bilateral na maxila e mandíbula e em dorso de língua.

Paciente 21:

Paciente gênero masculino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 37 anos, está em acompanhamento faz 13 anos. Tabagista durante 10 anos e parou faz 20 anos. Nega etilismo e trauma sob a lesão. Não faz uso de próteses e relata ser HIV positivo fazendo uso de retrovirais. No primeiro exame apresentava lesões brancas em forma de placa na língua e mucosa jugal. No exame atual não apresenta lesões em cavidade oral.

Paciente 22:

Paciente gênero masculino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 43 anos, está em acompanhamento faz 8 anos. Tabagista há 30 anos fumando 3 maços por dia, nega etilismo e trauma sob a região. Relata aumento no tamanho da lesão e não faz uso de próteses e nem de medicamentos. No primeiro exame apresentava lesões brancas na mucosa jugal 1,5 cm direito e região de comissura labial e mucosa esquerda 3 cm. No exame atual apresenta placa branca na mucosa jugal direita e lesão exofítica na mucosa jugal esquerda compatível com carcinoma epidermóide.

Paciente 23:

Paciente gênero masculino com diagnóstico histológico de hiperplasia e hiperceratose epitelial com displasia moderada aos 56 anos, está em acompanhamento faz 3 anos. Tabagista há 38 anos fumando 10 cigarros por dia e nega etilismo e trauma secundário. Relata ardência na lesão e diminuição das lesões. Faz uso de próteses e de omeprazol. No primeiro exame apresentava lesões de liquen plano em mucosa jugal bilateral e lesões leucoplásicas em ventre de língua e soalho bucal. No exame atual apresenta lesão de LPO em mucosa jugal bilateral e lesão de leucoplasia em ventre de língua lado direito .

Paciente 24:

Paciente gênero com diagnóstico histológico de leucoplasia aos 54 anos, esta em acompanhamento faz 12 anos. Tabagista há 40 anos fumando um maço por dia e etilista. Nega trauma secundário e relata diminuição no tamanho da lesão. Não usa próteses e nenhum medicamento. No primeiro exame apresentava lesão branca aspecto de couve flor pontilhado de 5 mm de diâmetro do lado direito do palato. No exame atual não apresenta lesões em cavidade oral.

Paciente 25:

Paciente gênero feminino com diagnóstico histológico de leucoplasia aos 64 anos, esta em acompanhamento faz 10 anos. Nega tabagismo e

etilismo. Relata trauma sob a lesão leucoplásica e diminuição no tamanho da mesma. Faz uso de próteses e de insulina captoril para diabetes e hipertensão. No primeiro exame apresentava mancha branca borda de língua esquerda com 2 cm não remove e sintomatologia dolorosa. No exame atual apresenta placa branca homogênea com 2 cm na borda lateral da língua.

Paciente 26:

Paciente gênero masculino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 66 anos, está em acompanhamento faz 4 anos. Tabagista durante 40 anos fumando um maço por dia e relata ter parado há 10 anos. Nega etilismo e trauma secundário. Não sabe relatar alteração no tamanho da lesão e faz uso de nefedipina e omeprazol. No primeiro exame apresentava placa branca com halo eritematoso na mucosa interna do lábio inferior, áspera não revida por raspagem 7 mm. No exame atual apresenta pequenos pontos brancos na face interna do lábio inferior com 3mm.

Paciente 27:

Paciente gênero feminino com diagnóstico histológico de hiperqueratose com atipia celular discreta aos 35 anos, está em acompanhamento faz 10 anos. Tabagista há 18 anos fumando 5 cigarros por dia e etilista mais de uma vez por semana. Nega trauma sob a região e não sabe relatar alteração no tamanho. Faz uso de próteses e de omeprazol. No primeiro exame apresentava placa branca densa na gengiva que não sai com raspagem. No exame atual apresenta placa branca heterogênea na região de molares superiores direito e outra placa homogênea na região do 25 e 46.

Paciente 28:

Paciente gênero feminino com diagnósticos clínicos de leucoplasia aos 62 anos, está em acompanhamento faz 6 anos. Tabagista durante 35 anos fumando um maço por dia, relata ter parado há 4 anos e nega etilismo. Relata trauma sob a região e não sabe se a lesão alterou de tamanho. Faz uso de próteses e de medicamentos para hipertensão. No primeiro exame apresentava

lesão leucoplásica indolor medindo 1 cm na região de comissura labial face interna do lábio direito. No exame atual apresenta placa branca de 1 cm de diâmetro com superfície homogênea em mucosa jugal direita.

Paciente 29:

Paciente do gênero feminino com diagnóstico histológico de leucoplasia aos 75 anos está em acompanhamento faz 15 anos. Nunca fez uso do tabaco, não relata trauma sobre a região e tampouco diminuição do tamanho da lesão. Faz uso de medicamentos pra hipertensão, trombose e cardiopatias. No primeiro exame apresentava lesão branca verrucosa no dorso de língua com aproximadamente 5 cm de diâmetro. Durante o acompanhamento foi diagnosticado uma carcinoma na lesão em língua. No reexame a paciente ainda apresenta lesões de leucoplasia em dorso de língua e em mucosa jugal bilateral.

Paciente 30:

Paciente do gênero masculino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 80 anos e estava em acompanhamento fazia 3 anos. Tabagista durante 50 anos. Não foi possível avaliar o paciente, pois o mesmo veio a óbito devido a neoplasia maligna em cavidade oral. No primeiro exame apresentava lesão branca formando uma placa de 5 mm de diâmetro, séssil, verrucosa e sem sintomatologia em local não especificado. A lesão inicial sofreu transformação maligna e o paciente foi encaminhado para a remoção cirúrgica e não mais compareceu ao controle.

Paciente 31:

Paciente do gênero masculino com diagnóstico clínico de leucoplasia aos 50 anos, estava em acompanhamento fazia um ano. Tabagista durante 35 anos. Não foi possível avaliar o paciente, pois o mesmo veio a óbito devido a neoplasia maligna em cavidade oral. No primeiro exame apresentava placas brancas na região de palato mole lado esquerdo com 1 cm e uma eritroplasia em direção a orofaringe. A lesão inicial sofreu transformação maligna e o

paciente foi encaminhado para a remoção cirúrgica e não mais compareceu ao controle.

Paciente 32:

Paciente do gênero feminino com diagnóstico histológico de leucoplasia aos 45 anos, estava em acompanhamento fazia 4 anos. Tabagista durante 27 anos. Não foi possível avaliar a paciente, pois a mesma veio a óbito devido à neoplasia maligna em cavidade oral. No primeiro exame apresentava lesão leucoplásica em mucosa jugal. A lesão inicial sofreu transformação maligna e o paciente foi encaminhado para a remoção cirúrgica e não mais compareceu ao controle.

### Anexo 3



Universidade Federal de Uberlândia  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 – Bloco A – Sala 224 - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –  
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: [cep@propp.ufu.br](mailto:cep@propp.ufu.br); [www.comissoes.propp.ufu.br](http://www.comissoes.propp.ufu.br)

ANÁLISE FINAL Nº. 373/11 DO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU  
100/11

Projeto Pesquisa: "Avaliação retrospectiva dos pacientes portadores de leucoplasia oral".

Pesquisador Responsável: Antônio Francisco Durighetto Junior

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.  
O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Entrega de Relatório Final: **novembro de 2011.**

SITUAÇÃO: PROTOCOLO APROVADO

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 10 de junho de 2011.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado  
Coordenadora do CEP/UFU