

# BMJ Best Practice

## Leucoplasia oral

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	18
<b>Tratamento</b>	<b>23</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	23
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	25
Novidades	27
<b>Acompanhamento</b>	<b>28</b>
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	28
<b>Referências</b>	<b>31</b>
<b>Imagens</b>	<b>40</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>50</b>

## Resumo

- ◇ Placas brancas de risco questionável, diagnosticadas quando outras doenças ou distúrbios que não estão associados a risco de câncer oral tiverem sido descartados.
- ◇ Existem múltiplas formas clínicas: homogênea, salpicada, nodular e verrucosa.
- ◇ Pode ser idiopática, mas é frequentemente observada em fumantes e consumidores de álcool ou betel.
- ◇ A maioria é histologicamente benigna; uma ampla variedade de características histológicas pode ser observada dentro dessa categoria de lesões.
- ◇ Algumas leucoplasias, principalmente as leucoplasias não homogêneas, como a leucoplasia salpicada e a verrucosa, apresentam risco significativo de transformação maligna e requerem acompanhamento frequente e cuidadoso.

## Definição

A leucoplasia oral, tal como tradicionalmente definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma lesão da mucosa oral predominantemente branca que não pode ser caracterizada como nenhuma outra lesão definida.[1] [2] [3] A leucoplasia é geralmente associada ao tabagismo, embora formas idiopáticas não sejam raras.[2] [3] Um grupo de trabalho internacional alterou a definição prévia da OMS: "O termo leucoplasia deve ser utilizado para identificar placas brancas de risco questionável depois de excluir (outras) doenças ou distúrbios que não carregam risco de câncer".[4]

As leucoplasias são comumente homogêneas e a maioria é benigna. A leucoplasia não homogênea - lesão predominantemente branca ou branca e vermelha (eritroleucoplasia) com textura irregular que pode ser achatada, nodular, exofítica ou papilar/verrucosa - tem maior probabilidade de ser potencialmente maligna. As características histológicas de ambas as formas de leucoplasia são variáveis e podem incluir ortoceratose ou paraceratose de vários graus, inflamação leve e graus variáveis de displasia epitelial. Entretanto, apesar dos critérios para displasia terem sido definidos pela OMS, é difícil fazer uma categorização objetiva de displasia em virtude da alta variação inter e intraobservador na avaliação.

## Epidemiologia

Nos EUA, a prevalência global de leucoplasia é baixa (aproximadamente 1% a 2%, embora aumente com a idade e seja gênero-dependente). A leucoplasia é mais comumente observada em populações de homens de meia-idade e idosos. Embora incomum em homens abaixo de 30 anos de idade, a prevalência global aumenta para quase 30% em homens com mais de 80 anos de idade.[5] Por outro lado, a prevalência em mulheres acima de 70 anos de idade foi de aproximadamente 2%. Em outras regiões onde os fatores de risco (por exemplo, uso de noz-de-areca) são comuns, a prevalência é maior. Por exemplo, observou-se que, na Índia, 0.2% a 4.9% de todas as pessoas acima de 15 anos de idade examinadas apresentavam leucoplasia.[6] [7]

## Etiologia

A etiologia da leucoplasia oral é multifatorial e, muitas vezes, são idiopáticas. O fator de risco mais comumente associado é o uso do tabaco com ou sem fumaça. Além disso, o uso de preparados com noz-de-areca em muitas partes do mundo (geralmente no sul e sudeste da Ásia) apresenta risco significativo, assim como o rapé e outras formas de tabaco sem combustão. O papel da candidíase crônica foi associado ao desenvolvimento da leucoplasia: em especial, leucoplasia não homogênea. Isso está provavelmente relacionado ao alto potencial de nitrosação de algumas formas de cândida, sugerindo produção endógena de nitrosamina.[8] O hábito do fumo reverso (ponta acesa e retida dentro da boca) em algumas culturas pode produzir uma ampla variedade de lesões na mucosa oral, incluindo leucoplasia. Nessas populações, tais leucoplasias apresentam risco elevado em 19 vezes de transformações malignas quando comparado com aquelas em que o tabaco é utilizado de outras maneiras.[9] Ceratoses ou lesões brancas associadas à sanguinária também foram descritas e podem ser extensas e multifocais; elas podem assemelhar-se e ser incorretamente interpretadas como leucoplasia verrucosa proliferativa.[10] Em casos de leucoplasia verrucosa proliferativa, não se aplicam os fatores de risco comuns relacionados à etiologia e à transformação maligna, incluindo gênero, hábitos tabagistas e consumo de álcool.[11]

Perdas alélicas de alta frequência e perfis alélicos de alto risco foram observados na tentativa de justificar o alto risco de progressão para displasia e transformação maligna.[12]

## Fisiopatologia

A mudança patológica primária presente na leucoplasia é a diferenciação epitelial anormal com queratinização aumentada da superfície produzindo a aparência clínica de uma mucosa esbranquiçada. Isso pode ser acompanhado por alterações na espessura epitelial. Por exemplo, o epitélio pode apresentar atrofia ou acantose (camada espinhosa com espessamento), e ambas as características podem existir na mesma lesão. Na eritroplasia, a aparência clínica de uma mucosa vermelha aveludada é resultado da atrofia epitelial e da redução/ausência de queratina na superfície.

No entanto, em uma perspectiva de manejo clínico, as mudanças mais significativas são as da displasia epitelial que podem existir como componentes da diferenciação epitelial alterada.

A base molecular subjacente para tais mudanças é incerta. No entanto, existem alguns dados de pesquisas sobre formas pré-malignas de leucoplasia centradas em tais alterações que podem indicar transformação displásica ou servir como alvos diagnósticos ou terapêuticos. Esses fatores incluem perda de queratinas relacionadas à diferenciação, antígenos de carboidratos e alterações na supressão da expressão gênica do oncogene/tumor.[13] O estresse oxidativo e o dano nitrosativo do ácido desoxirribonucleico (DNA) via produtos reativos de nitrogênio, como a óxido nítrico sintase induzível e os mecanismos relacionados à inflamação, também foram implicados na leucoplasia oral e em sua transformação para displasia e carcinoma.[14] Estudos de marcadores moleculares demonstraram que lesões benignas apresentam um aumento de células que têm coloração positiva para p53 e para marcadores do antígeno nuclear de proliferação celular. Vários estudos demonstraram outras alterações genéticas, incluindo alterações na expressão gênica da queratina, alteração no ciclo celular e aumentos na perda de heterozigossidade na leucoplasia oral.[13] [15] O marcador mais crítico e útil para guiar o manejo clínico é a presença confirmada de displasia epitelial e sua relação com a transformação carcinomatosa.[16]

## Classificação

### Classificação clínica

Três tipos principais de leucoplasia oral são descritos clinicamente:

#### 1. Leucoplasia oral homogênea

[Fig-1]

- Tipo mais comum
- Consiste em placas uniformemente brancas
- Ocorre principalmente na mucosa oral
- Baixo potencial de transformação.

#### 2. Leucoplasia não homogênea

- Leucoplasia salpicada

[Fig-2]

- Menos comum
- Mais grave
- Consiste em manchas brancas ou nódulos finos em uma base eritematosa atrófica

- O potencial maligno é mais forte que na leucoplasia homogênea
- Considerada uma combinação ou uma transição entre a leucoplasia e a eritroplasia.
- Leucoplasia nodular
  - Alterações ou excrescências pequenas, brancas ou vermelhas, arredondadas da superfície
  - Pode apresentar fundo ou substrato vermelho
  - O risco de displasia ou potencial maligno é maior que na leucoplasia homogênea.

### 3. Leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP)

[Fig-3]

- Tipo menos comum de leucoplasia oral
- Alto risco de desenvolvimento de displasia intermediária e carcinoma
- Progressiva e multifocal por natureza
- Alta taxa de recorrência e progressão histológica para carcinoma.

## Causas das lesões orais brancas não leucoplásicas

Causas locais:

- Matéria alba (resíduos resultantes de má higiene bucal)
- Ceratoses (por exemplo, ceratose friccional [e mastigação de bochecha/lábios], ceratose do fumante e ceratose do tabaco sem fumaça)

[Fig-4]

- Queimaduras
- Enxertos de pele
- Cicatrizes
- Língua pilosa
- Distúrbios de queratinização do desenvolvimento/hereditária (por exemplo, nevo branco esponjoso).

Neoplasias:

- Carcinoma
- Xantoma verruciforme.

Infecções:

- Candidíase (candidíase: leucoplasia por Cândida)
- Vírus Epstein-Barr (EBV) (leucoplasia pilosa)
- Papilomavírus humano (HPV) (displasia coilocítica, verrugas, papilomas)
- Sífilis (placas mucosas sífilíticas e ceratose)
- Sarampo (manchas de Koplik).

[Fig-5]

[Fig-6]

Doenças mucocutâneas:

- Líquen plano
- Lúpus eritematoso.

## Prevenção primária

A prevenção da leucoplasia oral está principalmente relacionada à eliminação de fatores de risco típicos, como tabagismo, uso de bétela/noz-de-areca e consumo de bebidas alcoólicas.<sup>[49] [50]</sup> No entanto, em muitos casos a leucoplasia oral tem origem idiopática.

## Prevenção secundária

A prevenção envolve a ausência de comportamentos de risco e exames físicos rotineiros e completos por membros da equipe de atenção primária.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma área de cor branca e plana dentro do sulco mucolabial mandibular esquerdo, de duração incerta, é observada por um dentista em uma mulher de 64 anos de idade que nega tabagismo e consumo de álcool. A mucosa circundante é clinicamente normal. O exame físico intraoral e de cabeça e pescoço não é de outra forma digno de nota.

### Outras apresentações

A maior parte das leucoplasias orais é observada como placas brancas, em populações de meia-idade e mais velhas, que variam em características de espessura e superfície. A maioria é encontrada ao longo da margem lateral da língua, no assoalho da boca e como mucosa bucal/labial. A aparência da mucosa varia de uma alteração fina e homogênea a uma placa rígida, branca e espessa. Em alguns casos, a mucosa pode estar fissurada, com a presença de áreas vermelhas dispersas irregularmente dentro do componente queratótico ou branco (denominado "leucoplasia salpicada"). Menos comumente, a leucoplasia oral pode ser observada na região retromolar, que tem um risco menor de transformação maligna que as leucoplasias observadas em outras regiões. A leucoplasia envolvendo o dorso da língua é incomum. Algumas leucoplasias com alterações "líquenoides" podem, na ausência de uma biópsia confirmatória, ser consideradas por alguns clínicos como líquen plano e clinicamente benignas. No entanto, tais lesões podem ter um componente displásico ou maligno significativo.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A leucoplasia oral, como definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma lesão predominantemente branca da mucosa oral que não pode ser caracterizada como nenhuma outra lesão definida.[1] [2] [3] Portanto, o diagnóstico é de exclusão de todos os outros diagnósticos possíveis. Diagnósticos alternativos para muitas lesões podem ser sugeridos após história e exame físico completos, com confirmação pela biópsia, se houver dúvidas clínicas.[51] [52]

Uma investigação completa e um diagnóstico preciso são essenciais, pois embora as leucoplasias sejam benignas, algumas têm potencial significativo de transformação maligna para carcinoma de células escamosas oral (CCEO).[53] [54] [55] [23] Sendo assim, o médico deve estar ciente da importância da leucoplasia e de sua amplitude de comportamentos, pois o diagnóstico precoce de lesões potencialmente malignas também pode reduzir a morbidade e a mortalidade.[56] O exame histológico de lesões selecionadas é recomendado para avaliar presença e grau de qualquer displasia epitelial, que tem sido o marcador convencional utilizado para prever o potencial maligno.[57]

### Leucoplasias com potencial maligno

As lesões da mucosa oral potencialmente malignas (pré-cânceres orais) incluem principalmente algumas leucoplasias e eritroplasia. A eritroplasia, embora muito menos comum que as leucoplasias, tem maior potencial maligno. A eritroplasia apresenta-se como uma placa vermelha aveludada e pelo menos 85% dos casos mostram franca malignidade ou displasia epitelial grave. A leucoplasia, especialmente quando apresenta lesões vermelhas misturadas (leucoplasia salpicada), também pode ser potencialmente



maligna. Ao utilizar um sistema microscópico binário de classificação, em que as lesões são classificadas em displasia de baixo risco ou displasia de alto risco, esta última foi um indicativo significativo na avaliação da transformação maligna.[58] As lesões, incluindo leucoplasia verrucosa proliferativa, leucoplasia sublingual (ceratose sublingual) e leucoplasia por Candida, também têm potencial maligno; a leucoplasia verrucosa proliferativa tem risco mais significativo de transformação maligna quando comparada com os outros tipos de leucoplasia. Um grande estudo de caso de coorte de adultos dos EUA com 65 anos ou mais constatou que pacientes com câncer oral e leucoplasia prévia apresentaram um risco menor de morte relacionada a este câncer que aqueles que desenvolveram carcinoma escamoso oral sem uma leucoplasia precursora. O estudo concluiu que a identificação e a análise da leucoplasia pode levar a detecção antecipada de câncer e melhorar os níveis de sobrevida.[59]

[Fig-7]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-8]

[Fig-5]

## Exame físico clínico

Um exame físico completo da cavidade oral e dos linfonodos regionais é essencial. Muitas lesões orais potencialmente malignas (incluindo a leucoplasia) e cânceres podem ser detectados visualmente, mas são fáceis de serem ignorados, especialmente se o exame físico não for exaustivo.[51] [52] [60] A possibilidade de disseminação das alterações na mucosa ("mudança de campo") ou de uma segunda neoplasia exige que toda a mucosa oral seja examinada.[61] Alterações moleculares indicativas de potencial maligno podem não produzir lesões clinicamente evidentes e podem se estender além da lesão clinicamente identificável,[62] [63] [64] [65] o que, em parte, explica o aumento do risco de tumores primários secundários em pacientes com pré-câncer e câncer oral.[66]

Algumas condições comuns que podem causar confusão no diagnóstico incluem os grânulos de Fordyce e a língua geográfica. Coleções de resíduos (matéria alba) ou fungos (candidíase) também podem ser brancas, mas, em geral, estas podem ser facilmente removidas com uma gaze. Outras lesões também aparentam ser brancas, pois geralmente são compostas por queratina espessa. A leucoplasia pilosa oral, uma lesão de etiologia viral, é observada principalmente em pessoas imunossuprimidas (por exemplo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]) e não tem potencial maligno conhecido.

As lesões brancas são geralmente indolores, mas podem ser focais, multifocais, estriadas ou difusas, e essas características podem guiar o diagnóstico. Por exemplo:

- Lesões focais são frequentemente causadas por mastigação da bochecha, na linha oclusal, onde há bolhas colapsadas ou ceratose
- As lesões multifocais são comuns na candidíase (candidíase pseudomembranosa) e no líquen plano; lesões estriadas são típicas do líquen plano
- Áreas brancas difusas são observadas na mucosa oral (no leucoedema) e no palato (na estomatite nicotínica).

Outras causas das lesões orais brancas devem ser consideradas. Após a exclusão dessas causas, pode-se fazer um diagnóstico de leucoplasia.

[Fig-1]

[Fig-6]

[Fig-9]

## Causas das lesões orais brancas

<b>Inflamatórias (infecciosas)</b>	Candidíase Leucoplasia pilosa Placas mucosas sífilíticas e ceratose Manchas de Koplik (sarampo) Papilomas Doença de Reiter
<b>Inflamatórias (não infecciosas)</b>	Líquen plano Lúpus eritematoso
<b>Neoplásicas e possivelmente pré-neoplásicas</b>	Leucoplasia Ceratoses Carcinoma
<b>Desenvolvi-mentais/ hereditárias</b>	Leucoedema Grânulos de Fordyce Nevo branco esponjoso Síndrome da hiperqueratose palmoplantar focal e da mucosa oral Doença de Darier Paquioníquia congênita Disceratose congênita
<b>Outras</b>	Mastigação das bochechas Leucoedema Matéria alba (detritos) Queimaduras Enxertos de pele Cicatrizes Xantoma verruciforme

*Causas das lesões orais brancas*

*Criado pela equipe do BMJ Evidence Centre*

## Testes para excluir outros diagnósticos

Embora, em muitos casos, as causas possam ser diagnosticadas após história e exame físico criteriosos, outras podem ser confirmados apenas após uma biópsia representativa da lesão. Investigações laboratoriais adicionais podem auxiliar na exclusão de diagnósticos alternativos. Elas podem incluir sorologia para *Treponema pallidum* e teste para autoanticorpos quando se considera a possibilidade de lúpus eritematoso da mucosa.

## Teste de primeira linha

A dificuldade está na determinação do potencial maligno da leucoplasia, o que requer uma avaliação das formas clínicas específicas e estimativa da probabilidade concomitante para transformação. No entanto, o diagnóstico clínico isolado é insuficiente na determinação e exclusão de doença maligna e pré-maligna; até mesmo profissionais experientes e altamente treinados podem não identificar todos os pré-cânceres e carcinomas de células escamosas orais (CCEO) em estágios precoces apenas pela inspeção visual.[67] Além disso, as características clássicas reconhecidas do CCEO, como ulceração, induração, elevação, sangramento e linfadenopatia cervical são características da doença em estágio avançado, e não precoce.[68] Infelizmente, dados clínicos sugerem que frequentemente há um atraso substancial na biópsia, até mesmo quando as lesões orais apresentam características francas de câncer.[69] [70]

### Biópsia

- Uma biópsia incisional é invariavelmente indicada para a maior parte das leucoplasias e deve ser suficientemente grande e representativa. Uma biópsia excisional deve ser evitada, pois é improvável que as excisões tenham uma margem adequada de tecido se a lesão for comprovadamente maligna e pode limitar as evidências clínicas do local e natureza da lesão para o cirurgião.
- Resultados falso-negativos são ocasionalmente possíveis na biópsia incisional e, mesmo quando a displasia tiver sido excluída em uma leucoplasia por biópsia incisional, estudos mostraram que as lesões, se excisionadas completamente, podem comprovar a presença de CCEO em até 10%.[71] [72] Isso é explicado em parte por dados que mostram que mudanças malignas precoces podem estar dispersas através e além de uma lesão clínica potencialmente maligna.[63] [73] Como é mais provável que as áreas vermelhas mostrem qualquer displasia em relação às áreas brancas, a biópsia deve incluir áreas vermelhas.

### Patologia

- A análise histopatológica por um patologista experiente é um aspecto crucial do manejo, uma vez que a variabilidade inter e intraobservador entre patologistas é significativa.[74] [75] [76] [77] [78] Se, após uma biópsia inicial, ainda restarem dúvidas clínicas sobre a obtenção de uma amostra representativa (por exemplo, se o relatório de patologia negar malignidade e clinicamente ainda houver suspeitas), a repetição da biópsia será indicada.
- Em análises histológicas de rotina, as leucoplasias demonstram uma ampla gama de qualidades histológicas, que vão de alterações benignas a displásicas de vários graus. Características histológicas benignas incluem orto/paraceratose sem sinais de queratina em áreas profundas da superfície (disqueratose, uma característica da displasia). Além disso, um espessamento ou aumento no volume global da camada de células espinhosas ou espinocelular (acantose) é comumente observado. Notavelmente, na maior parte das leucoplasias (mais de 60%), apenas a hiperqueratose com ou sem acantose será observada em análises microscópicas. A atipia celular definitiva nas camadas basais e mais superficiais do epitélio está geralmente ausente. No entanto, um estudo recente em uma população tailandesa encontrou 10.6% de leucoplasias displásicas por natureza, enquanto 4.9% foram diagnosticadas como carcinoma de células escamosas.[79]
- Quando presente, a avaliação da displasia epitelial deve ser classificada (por exemplo, leve, moderada e grave); a neoplasia intraepitelial, um conceito criado para a mucosa do colo uterino e estendido para outras mucosas, foi adaptada para a mucosa oral (neoplasia intraepitelial oral) e utilizada por alguns como termo diagnóstico.[80] As alterações epiteliais microscópicas associadas com a displasia epitelial ou pré-maligna incluem a presença de:

- Pleomorfismo nuclear
- Perda de polaridade
- Número elevado de figuras mitóticas
- Proporção núcleo-citoplasma alterada
- Disqueratose, ou queratina presente até as camadas superficiais
- Sequência da maturação celular alterada da camada basal até às camadas superficiais
- Qualidade inferior ou menor número de adesões celulares ou estruturas de ligação.

## Técnicas adjuvantes de diagnóstico

Há um número de auxiliares adjuvantes de diagnóstico para a avaliação clínica da patologia da mucosa oral. Contudo, há falta de evidências de eficácia.[\[81\]](#) [\[82\]](#) Elas incluem:

### Biópsia por escova

- Uma biópsia oral por escova pode ser utilizada para detectar displasias entre lesões orais comuns, de aparência inofensiva e não suficientemente sugestiva para exigir uma biópsia com bisturi. Esse teste usa uma pequena escova de nylon para coletar amostras celulares de uma área sugestiva, que depois são enviadas para análise computadorizada. A coleta de espécime é simples, causa pouco ou nenhum sangramento ou dor e não requer anestesia; no entanto, é necessária uma amostragem precisa da anormalidade. Um relatório destacando a presença de quaisquer células anormais e um relato escrito pelo patologista são enviados de volta ao clínico com uma recomendação para biópsia incisional convencional se anormalidades significativas forem detectadas.
- Esse teste revelou uma sensibilidade maior que 92% a 96% e uma especificidade maior que 90% a 94% na detecção de displasia epitelial e carcinoma de células escamosas oral (CCEO),[\[83\]](#) [\[84\]](#) com um valor preditivo positivo de 38% a 44%.[\[85\]](#) [\[86\]](#) [\[87\]](#) A biópsia por escova foi utilizada para detectar CCEO não detectado pela biópsia com bisturi.[\[88\]](#) Contudo, nem toda doença potencialmente maligna é detectada com o procedimento e há relatos de casos de CCEO em pacientes em que a biópsia por escova foi negativa.[\[89\]](#)
- Os desfechos da biópsia por escova podem ser melhorados com o uso de técnicas de contagem moleculares (por exemplo, mutações no p53, citometria de DNA e agNOR [contagens de proteínas da região organizadora nucleolar]).[\[90\]](#) [\[91\]](#) [\[92\]](#) [\[93\]](#)

### Marcadores moleculares e cromossômicos

- A habilidade de prever a transformação maligna subsequente ao estabelecimento de uma análise clínica e histológica de condições pré-malignas está relacionada à identificação de um conjunto de marcadores moleculares que são fácil e economicamente aplicáveis. Essas técnicas são úteis nas visitas de rotina de acompanhamento necessárias após a investigação do diagnóstico.
- Estudos recentes produziram vários marcadores moleculares que têm valor potencial no auxílio à predição do futuro comportamento dessas lesões.[\[15\]](#) Por exemplo, na avaliação da leucoplasia envolvendo áreas chamadas de alto risco, houve níveis mais altos de alterações genéticas associadas a um risco elevado de progressão para carcinoma por meio de perdas elevadas da heterozigotidade nas regiões dos cromossomos 3p e/ou 9p.[\[94\]](#) A podoplanina, uma glicoproteína transmembrana, poderia ser um biomarcador valioso no futuro para avaliação de risco de transformação maligna em pacientes com leucoplasia oral.[\[95\]](#) Além disso, o desenvolvimento de

tecnologia de análise genética e outras ferramentas moleculares é uma esperança com relação à previsibilidade de lesões leucoplásicas progredirem para um fenótipo neoplásico.[96]

- A ploidia do DNA permanece uma opção atraente na avaliação da leucoplasia oral quando foi demonstrado aneuploidia associada a risco elevado de progressão para carcinoma escamoso.[97] Além disso, frações da fase S de lesões leucoplásicas com displasia demonstraram taxas de aneuploidia duas vezes mais altas que nas leucoplasias sem displasia.[98] Somada ao progresso no entendimento das alterações carcinogênicas moleculares na leucoplasia oral está a adição da análise microarray utilizando os resultados da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa, com biomarcadores candidatos identificados naqueles casos que resultam em formação de câncer.[99]

#### Sistemas ópticos

- O interesse no uso potencial de sistemas de espectroscopia óptica para fornecer diagnóstico tecidual em tempo real e de forma não invasiva tem aumentado.[100] [101] [102] Nessa técnica é administrado um enxágue bucal de ácido acético, após o qual a mucosa é examinada utilizando quimioluminescência. Tais adjuntos ópticos podem auxiliar na identificação de lesões na mucosa e na seleção de locais de biópsia. Eles também podem auxiliar na identificação de anormalidades celulares e moleculares não visíveis a olho nu durante exames físicos de rotina e podem fornecer informações adicionais sobre o tecido adjacente à lesão da mucosa.[103] [104]
- Os dados são conflitantes com relação aos benefícios clínicos; estudos mostraram taxas de detecção (para lesões displásicas) similares àquelas do diagnóstico clínico convencional e seleção do local da biópsia.[105] [106] [107] [108] [109] No entanto, as lesões orais visualizadas com esses adjuvantes ópticos requerem uma biópsia formal para determinar as alterações patológicas subjacentes.

## Fatores de risco

### Fortes

#### tabagismo

- O tabaco em todas as suas formas (com ou sem fumaça; mascar ou cheirar areca/rapé) está fortemente relacionado à formação de alterações da mucosa oral na forma de leucoplasia, assim como outras condições da mucosa oral incluindo eritroplasia e fibrose submucosa.
- Foram observadas relações positivas entre a dose e o hábito de mascar tabaco na produção de lesões pré-malignas múltiplas.[17] [18] [19]

#### uso de bebidas alcoólicas

- O consumo de bebidas alcoólicas é um fator independente de risco e um acompanhante comum do uso do tabaco.[20]
- Enquanto os mecanismos primários ou específicos da carcinogênese induzida por etanol são pouco definidos, dados recentes demonstraram que o acetaldeído, o primeiro metabólito do etanol e os aductos derivados da peroxidação lipídica são formados na mucosa oral de alcoólicos com leucoplasia.[21]
- Um reforço na permeabilidade da mucosa e subsequente suposta penetração do papilomavírus humano (HPV) através das camadas epiteliais são fatores contribuintes do papel da leucoplasia induzida por álcool.[22]

- Em pacientes não fumantes, e independentemente do tipo de bebida e do padrão de consumo de bebidas alcoólicas, observou-se que o álcool está relacionado à leucoplasia.[23] [24]

### uso da noz-de-areca

- Enquanto não se confirmou que o uso da folha de noz-de-areca contribui substancialmente para o desenvolvimento da leucoplasia, a combinação de ingredientes do bételé está implicada. O bételé é formado por um envelope de folha de areca e uma combinação interna de noz-de-areca, especiarias, cal apagada e resinas. O tabaco também pode ser adicionado ao bételé.
- Quando o tabaco está ausente do bételé, há uma relação direta entre dose e resposta na frequência e duração da mastigação do bételé e o risco de pré-câncer oral (incluindo leucoplasia).[25] Na presença de tabagismo concomitante, a taxa de incidência anual para leucoplasia é mais alta que para não fumantes.[26]
- A adição da noz-de-areca em aparas finas, tiras ou em pó na ausência de tabaco desempenha um papel importante no desenvolvimento de lesão oral pré-cancerosa e cancerosa.[27]
- Um suposto mecanismo na patogênese de lesões orais pré-cancerosas associadas à mastigação de bételé apresenta uma correlação com a alta frequência da hipermetilação de p14, p15 e p16, independentemente de mutações de p53, assim como com mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR; mutação Q787Q no exon 7).[28] [29]

### candidíase crônica

- O papel preciso da candidíase intraoral crônica no desenvolvimento ou na etiologia da leucoplasia continua incerto.
- Os debates giram em torno da ideia de que a candidíase é sobreposta a uma leucoplasia preexistente ou lesão displásica versus a associação demonstrada que certos biotipos de *Candida albicans* têm um alto potencial de nitrosação indicativo ou sugestivo de potencial síntese de nitrosamina endógena.[30] [31]
- A conversão demonstrada da leucoplasia não homogênea em leucoplasia homogênea com terapia antifúngica dá suporte à etiologia infecciosa, com algumas lesões desaparecendo completamente.[32]
- Mais recentemente, um estudo encontrou associação significativa entre infecção fúngica confirmada histologicamente em associação com displasia epitelial, na qual houve associação negativa significativa de infecção fúngica com hiperqueratose benigna e reações liquenoides.[33]

### predisposição genética

- Certos variantes haplótipos podem predispor à leucoplasia e ao câncer oral; variantes dos loci XRCC1 e GSTM3 estão associados.[34] Polimorfismos mitocondriais também podem ser importantes.

### imunossupressão

- A leucoplasia oral é mais prevalente em pacientes imunossuprimidos, como receptores de transplantes.[35] A transformação da leucoplasia com atipia concomitante em carcinoma pode ser rápida, com a imunossupressão considerada o fator de risco mais importante.[36]

### disceratose congênita (síndrome de Zinsser-Cole-Engman)

- Uma disfunção recessiva ligada ao cromossomo X rara na formação de queratina e comportamento ceratinócito, com formas autossômicas dominantes e recessivas relatadas. Vários sistemas são afetados, incluindo a pele, a mucosa, a medula óssea (anemia aplásica, trombocitopenia), imunodeficiência e unhas distróficas.[37]



- Lesões de leucoplasia oral são precedidas por erupções bolhosas que se desenvolvem em lesões atróficas, com progressão para displasia epitelial e carcinoma de células escamosas em muitos casos.

### **anemia de Fanconi**

- A anemia de Fanconi - uma síndrome recessiva autossômica de falência medular rara caracterizada por anemia aplásica, leucemia e outros cânceres (incluindo câncer oral) - que ocorre em conjunto com leucoplasia oral pode se apresentar como lesões cutâneas reticuladas e pigmentadas. Unhas distróficas reminiscentes da disceratose congênita também podem ser observadas.[38]
- Lesões orais em pacientes com anemia de Fanconi totalmente manifesta foram relatadas em 87% dos pacientes.[39] No entanto, em uma série de pacientes pediátricos com anemia de Fanconi, nenhuma lesão oral considerada como leucoplasia ou outras lesões pré-cancerosas foram observadas.[40]

## **Fracos**

### **exposição solar**

- Embora o maior fator de risco para o desenvolvimento de queilite actínica (como precursor do carcinoma labial) seja exposição à radiação solar,[41] [42] [43] ainda é incerto se a luz solar causa leucoplasia nesse local.

### **infecção pelo papilomavírus humano (HPV)**

- Cepas oncogênicas do HPV - em especial, tipos 16 e 18 - provavelmente são fatores etiológicos críticos do carcinoma orofaríngeo e do carcinoma de células escamosas da base da língua. No entanto, não foi feita uma associação similar entre essas cepas de HPV e câncer da cavidade oral e leucoplasia.
- Embora o HPV tenha sido encontrado em algumas leucoplasias verrucosas proliferativas, um papel etiológico ainda não foi comprovado.[44] Em um estudo, <30% das leucoplasias orais analisadas foram positivas para HPV-6/11 e HPV-16,[45] embora, mais recentemente, com o uso da hibridização in situ, observou-se que o HPV é um fator de risco específico no desenvolvimento de lesões orais pré-malignas.[46] A significância desses achados não é clara.

### **Infecção por Treponema pallidum (sífilis)**

- A associação da sífilis em estágios mais avançados tem sido historicamente relacionada à leucoplasia oral e ao carcinoma de células escamosas do dorso da língua, embora mais recentemente, em termos mundiais, os relatos dessa associação sejam incomuns como resultado do tratamento e da cura da sífilis em estágios precoces. Os esquemas de tratamento prévios utilizando metais pesados, como arsênico, com conhecidas propriedades carcinogênicas podem ter contribuído para o carcinoma da língua em pacientes com sífilis.
- No entanto, observou-se recentemente que 8% dos pacientes com lesões malignas e pré-malignas da língua tinham presentes anticorpos da sífilis.[47] Além disso, alguns dados sugerem que pacientes com sífilis têm mais incidência de câncer da língua.[48]
- O teste de rotina não é recomendado, mas pode ser apropriado em determinados pacientes.

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**



- Os principais fatores de risco incluem uso de bebidas alcoólicas, tabaco ou bétete; candidíase crônica; imunossupressão e algumas doenças genéticas.

### **placas brancas homogêneas (comum)**

- A maioria é encontrada ao longo da margem lateral da língua, no assoalho da boca e mucosa bucal/labial. Menos comumente podem ser observadas na região retromolar.

[Fig-1]

### **outras causas para exclusão de lesões brancas (comum)**

- Causas locais, infecções, neoplasias e doenças mucocutâneas devem ser excluídas para que o diagnóstico de leucoplasia oral seja feito.

### **aparência não homogênea (incomum)**

- A leucoplasia salpicada tem uma aparência fissurada, com a presença de áreas vermelhas (atróficas) dispersas irregularmente no componente queratótico ou branco.

[Fig-2]

- A leucoplasia nodular apresenta pequenas alterações ou excrescências brancas ou vermelhas superficiais, agregadas e hemisféricas que podem ter fundo ou substrato vermelho.
- A leucoplasia sublingual (ceratose sublingual) é caracterizada por áreas amplas (lisas a heterogêneas) de alterações sobre a superfície ventral da língua. Ela está associada a um grau elevado de progressão displásica a maligna; alguns afirmam que aproximadamente 1 em cada 2 casos podem se tornar malignos,[110] embora taxas menores também tenham sido relatadas.[111]

[Fig-8]

- A leucoplasia verrucosa proliferativa é caracterizada por uma ceratose verruciforme, progressiva e frequentemente multifocal. É o tipo menos comum de leucoplasia oral, mas tem alto risco de displasia progressiva e transformação maligna.

[Fig-3]

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **sexo masculino (comum)**

- A leucoplasia oral é mais comum em homens que em mulheres, na proporção de 2:1.

### **idade >40 anos (comum)**

- Mais de 80% dos casos de leucoplasia oral ocorrem em pacientes com mais de 40 anos, com a maior parte dos casos ocorrendo entre 40 e 70 anos de idade.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>biópsia incisional</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma biópsia incisional é invariavelmente indicada para a maior parte das leucoplasias e deve ser suficientemente grande e representativa. Uma biópsia excisional deve ser evitada.</li> <li>Características histológicas benignas incluem orto/paraceratose sem sinais de queratina em áreas profundas da superfície (disceratose, uma característica da displasia). Além disso, um espessamento ou aumento no volume global da camada de células espinhosas ou espinocelular (acantose) é comumente observado. Notavelmente, na maior parte das leucoplasias (&gt;60%) apenas hiperkeratose com ou sem acantose é observada em análises microscópicas.</li> <li>As alterações epiteliais microscópicas associadas com a displasia epitelial ou pré-maligna incluem a presença de pleomorfismo nuclear e perda de polaridade basal. Outras características incluem: número elevado de figuras mitóticas; proporção núcleo-citoplasma alterada; disceratose ou queratina presente abaixo das camadas superficiais; sequência da maturação celular alterada da camada basal até as camadas da superfície e qualidade inferior ou menor número de adesões celulares ou estruturas de ligação.</li> </ul>	<b>variável; displasia no exame histológico; possíveis falso-negativos</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>biópsia por escova</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma biópsia oral por escova pode ser utilizada para detectar displasias entre lesões orais comuns, de aparência inofensiva e não suficientemente sugestiva para exigir uma biópsia com bisturi. A coleta de espécime é simples, causa pouco ou nenhum sangramento ou dor e não requer anestesia; no entanto, é necessária uma amostragem precisa da anormalidade.</li> <li>O relatório de patologia recomendará uma biópsia incisional convencional se anormalidades significativas forem detectadas.</li> </ul>	<b>variável; pode sugerir displasia epitelial; possíveis falso-negativos</b>
<b>anticorpos para fator antinuclear (FAN), ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla e antígeno de Smith</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado em todos os pacientes com suspeita de LES.</li> <li>O FAN é o melhor teste diagnóstico e é positivo em praticamente todos os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).</li> </ul>	<b>normais; elevado se diagnóstico for alternativo (lúpus eritematoso sistêmico [LES])</b>

Exame	Resultado
<b>Sorologia para Treponema pallidum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os testes sorológicos específicos para Treponema são baseados em antígeno e permanecem positivos ao longo da vida se houver infecção atual ou prévia: os testes incluem ensaio imunoenzimático treponêmico, aglutinação de partículas de T pallidum, hemaglutinação de T pallidum, testes de absorção do anticorpo fluorescente e ensaio de imunocaptura.</li> <li>Títulos não treponêmicos de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ou reagina plasmática rápida (RPR) estão correlacionados à atividade da doença, diminuindo ou tornando-se não reativos com um tratamento eficaz.</li> </ul>	<b>normal; positivo se diagnóstico for alternativo (sífilis)</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>espectroscopia de quimioluminescência</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>É administrado um enxágue bucal de ácido acético ao paciente, e então a mucosa é examinada utilizando quimioluminescência.</li> </ul>	<b>destaca áreas displásicas para guiar a seleção do local de biópsia</b>
<b>marcadores moleculares e cromossômicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudos array moleculares/genéticos do tecido podem ajudar a prever comportamento futuro e potencial para transformação. Por exemplo, na avaliação da leucoplasia envolvendo áreas chamadas de alto risco, houve níveis mais altos de alterações genéticas associadas a um risco elevado de progressão para carcinoma por meio de perdas elevadas da heterozigosidade nas regiões dos cromossomos 3p e/ou 9p.[94] A podoplanina, uma glicoproteína transmembrana, poderia ser um biomarcador valioso no futuro para avaliação de risco de transformação maligna em pacientes com leucoplasia oral.[95]</li> </ul>	<b>variáveis; podem apresentar alterações genéticas específicas</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Carcinoma de células escamosas oral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode estar associado à linfadenopatia ou à disfagia.</li> <li>Dor ou dormência indica invasão profunda para as estruturas ósseas ou tecidos moles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia incisional e a patologia demonstram evidência de carcinoma invasivo; pérolas de queratina podem ser observadas.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Candidíase crônica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A resposta do tecido à candidíase crônica é hiperplásica por natureza - em especial, na área retrocomissural, onde um padrão de superfície mais salpicado para atrófico está frequentemente presente. <a href="#">[Fig-5]</a></li> <li>No paciente imunossuprimido, e em casos de disfunção das células T, esse achado assume grande importância clínica por estar relacionado ao potencial de transformação maligna das áreas salpicadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O esfregaço para cândida raramente é positivo.</li> <li>A biópsia incisional e a patologia demonstram uma variedade de características: de hiperplasia benigna com hiperqueratose, na maior parte das circunstâncias, até vários graus de displasia ou câncer invasivo, menos frequentemente. Candida de superfície pode ser observada.</li> </ul>
<b>Fibrose submucosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tecidos subjacentes são firmes e inelásticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia incisional e a patologia demonstrarão atrofia epitelial e fibrose da lâmina própria subjacente.</li> </ul>
<b>Leucoplasia pilosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placas brancas indolores ao longo das bordas laterais da língua. <a href="#">[Fig-6]</a></li> <li>História de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou imunossupressão.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chega-se ao diagnóstico definitivo através da biópsia e da avaliação histológica da lesão.</li> <li>A técnica de hibridização in situ demonstra a presença de vírus Epstein-Barr (EBV) no tecido.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Leucoplasia sifilítica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipicamente localizada predominantemente sobre o dorso da língua, em contraste com as superfícies ventrais e laterais, onde a ampla maioria das leucoplasias orais são observadas; placas de tecido queratinizado com topografia fissurada são características.[112]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os testes sorológicos específicos para <i>Treponema</i> são baseados em antígeno e permanecem positivos ao longo da vida se houver infecção atual ou prévia: os testes incluem ensaio imunoenzimático treponêmico, aglutinação de partículas de <i>Treponema pallidum</i>, hemaglutinação de T pallidum, testes de absorção do anticorpo fluorescente e ensaio de imunocaptura.</li> <li>• Títulos não treponêmicos de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ou reagina plasmática rápida (RPR) estão correlacionados à atividade da doença, diminuindo ou tornando-se não reativos com um tratamento eficaz.</li> </ul>
<b>Ceratose friccional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode identificar uma fonte de irritação crônica (por exemplo, uma restauração dentária com problemas, uma dentadura maladaptada ou hábitos parafuncionais, como bruxismo ou mastigação crônica da bochecha).</li> <li>• Remoção do trauma desencadeante pode causar resolução da ceratose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chega-se ao diagnóstico definitivo através da biópsia e da avaliação histológica da lesão.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Líquen plano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresenta-se tipicamente com alterações reticulares, atróficas e erosivas da mucosa em uma distribuição simétrica. Geralmente, as lesões de placa/reticulares são assintomáticas; lesões erosivas podem ser dolorosas.</li> <li>• Pode haver lesões liquenoides em outros locais da pele.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A biópsia incisional e a patologia podem demonstrar queratinização superficial característica, infiltrado linfocítico densamente ligado na lâmina própria superficial, degeneração liquefativa da camada basal e corpos colóides dispersos ou ceratinócitos apoptóticos.</li> <li>• A displasia epitelial pode ser uma característica. A transformação maligna é amplamente reconhecida; relata-se que as formas atróficas e erosivas têm a taxa mais elevada de transformação maligna, com taxas publicadas de transformação maligna de líquen plano oral variando de 0% a 5.3%.<sup>[113]</sup></li> </ul>
<b>Lúpus eritematoso discoide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresenta-se tipicamente com padrão liquenoide de ceratose e lesões erosivas/inflamatórias. Mais frequentemente, as lesões são acompanhadas por lesões estriadas reticulares radiantes; lesões semelhantes a placas também podem ser observadas, mas são menos comuns.<sup>[114]</sup></li> <li>• No entanto, em alguns casos, as lesões orais em configuração de placa similares à leucoplasia podem ser evidentes apesar da doença quiescente em outras partes.<sup>[115]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O fator antinuclear (FAN) e o anticorpo antiácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla são positivos.</li> <li>• A biópsia incisional e a patologia podem demonstrar ceratinócitos vacuolizados, placas irregulares positivas para ácido periódico de Schiff, edema na lâmina própria e infiltração inflamatória perivascular grave.<sup>[116]</sup> A imunofluorescência direta irá mostrar um depósito globular irregular de imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina A (IgA) e fibrinogênio ao longo da zona da membrana basal.<sup>[117]</sup></li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Nevo branco esponjoso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anormalidade no desenvolvimento, rara e hereditária (autossômica dominante), caracterizada por placas brancas presentes na mucosa bucal (frequentemente bilaterais), e, menos comumente, nos tecidos labiais e da língua; vagina, reto e cavidade nasal também podem ser afetados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Em geral não é realizado teste de diagnóstico diferencial, pois os achados clínicos são geralmente adequados.</li> </ul>



## Abordagem passo a passo do tratamento

Para cada mancha branca envolvendo a mucosa oral, onde outra causa definida não pode ser identificada e um diagnóstico "verdadeiro" de leucoplasia oral possa ser feito, a eliminação de fatores contribuintes é recomendada (abandono do hábito de fumar, abandono do uso de bétela e redução/abstinência do uso de bebidas alcoólicas). No entanto, exceto por essas medidas, não há razão para separar formas de leucoplasia (por exemplo, formas de leucoplasia associadas ao tabaco de formas idiopáticas) em termos de tratamento global.<sup>[118]</sup>

Para o tratamento definitivo da leucoplasia, as opções são influenciadas pelo potencial maligno percebido da lesão baseado em características clínicas (por exemplo, local e tamanho da lesão) e no grau de qualquer displasia epitelial associada presente. A biópsia pode não evidenciar lesões displásicas ou até mesmo carcinomas precoces. Até a presente data não há um protocolo de manejo efetivo confiável para a prevenção de transformação maligna da leucoplasia.<sup>[119]</sup> Em geral, uma observação cuidadosa é o mínimo recomendado para todos os casos de leucoplasia. Para muitos, como aqueles com histopatologia benigna confirmada, isso é suficiente. No entanto, para aqueles casos de leucoplasia oral com potencial maligno ou que mostraram displasia epitelial moderada a grave, a excisão ou ablação deve ser a modalidade preferencial de manejo.

### Lesões com potencial maligno

O tratamento cirúrgico ainda é a primeira opção; no entanto, estudos de acompanhamento de taxas de transformação maligna em pacientes que não se submeteram à remoção cirúrgica da leucoplasia não são comparáveis por causa das diferenças no desenho do estudo e técnicas utilizadas (excisão por laser ou bisturi, crioterapia). Os resultados dos estudos disponíveis mostram resultados altamente variáveis e apresentam, muitas vezes, conclusões conflitantes.<sup>[120] [121]</sup>

Apesar da remoção cirúrgica ser o tratamento mais comum para lesões displásicas, seja usando instrumental a frio ou laser, não há ECRCs comparando a cirurgia à vigilância isolada, e não há evidências de que a cirurgia reduz o risco de transformação maligna. Além disso, as taxas de recidiva após a cirurgia variam de 10% a 35%.

Entretanto, pelo fato de os estudos terem previamente mostrado carcinomas não detectados em leucoplasias, parece prudente remover as leucoplasias por uma ou outra modalidade reconhecida.<sup>[71] [72]</sup>

Os tratamentos podem ser eficazes na resolução de uma lesão; no entanto, recidivas e efeitos adversos são comuns.<sup>[122]</sup>

### Leucoplasia homogênea

Essa variante de leucoplasia oral carrega o menor risco de progressão maligna, com um estudo indicando a frequência de desenvolvimento maligno em 3% (comparada com 20% dos casos de leucoplasias não homogêneas desenvolvendo carcinomas).<sup>[123]</sup>

Quando uma biópsia representativa mostrar doença benigna e ausência de displasia epitelial, a observação frequente de rotina será uma estratégia aceitável. A repetição da biópsia incisiva de qualquer alteração clínica é necessária, com a excisão de qualquer displasia confirmada. O acompanhamento é obrigatório.

## Leucoplasia sublingual (ceratose sublingual)

A distribuição anatômica da leucoplasia sobre a superfície ventral da língua é geralmente caracterizada por amplas áreas de alterações na superfície (lisas a heterogêneas) com grau elevado de alterações displásicas a malignas, com alguns a afirmar que em aproximadamente 1 em cada 2 casos pode se tornar maligna,[110] embora taxas menores também tenham sido relatadas.[111] Quando possível, a excisão cirúrgica com ou sem cobertura com enxerto autólogo é preferível. Alternativas incluem a ablação/excisão a laser ou crioterapia.

## Leucoplasia salpicada ou verrucosa/leucoplasia verrucosa proliferativa

O alto risco de displasia significativa e transformação maligna dessas formas de leucoplasia requerem excisão total com ou sem cobertura com enxerto autólogo.[124] As estratégias de tratamento alternativo para a cirurgia excisional com bisturi envolvem o uso de ablação por laser e crioterapia.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
todos os pacientes		
■ leucoplasia homogênea	1a mais	eliminação dos fatores contribuintes observação com biópsia quando necessário
■ leucoplasia sublingual	mais	excisão ou ablação
■ leucoplasia verrucosa proliferativa ou salpicada	mais	excisão ou ablação

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### todos os pacientes

todos os pacientes	1a	<b>eliminação dos fatores contribuintes</b> <p>» Para todos os pacientes com leucoplasia oral, a eliminação de fatores contribuintes é recomendada (abandono do hábito de fumar, abandono do uso de bétete e redução/abstinência do uso de álcool). O acompanhamento é obrigatório.</p>
■ leucoplasia homogênea	mais	<b>observação com biópsia quando necessário</b> <p>Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» Quando uma biópsia representativa mostrar doença benigna e ausência de displasia epitelial, a observação frequente de rotina será uma estratégia aceitável. A repetição da biópsia incisional de qualquer alteração clínica é necessária, com a excisão de qualquer displasia confirmada.</p>
■ leucoplasia sublingual	mais	<b>excisão ou ablação</b> <p>Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p><b>Opções primárias</b></p> <p>» excisão com bisturi</p> <p><b>Opções secundárias</b></p> <p>» ablação a laser</p> <p><b>OU</b></p> <p>» crioterapia</p> <p>» A excisão cirúrgica com ou sem cobertura com enxerto autólogo é preferível. Alternativas incluem a ablação/excisão a laser e crioterapia.</p>
■ leucoplasia verrucosa proliferativa ou salpicada	mais	<b>excisão ou ablação</b> <p>Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p><b>Opções primárias</b></p> <p>» excisão com bisturi</p>

**Agudo****Opções secundárias**

» ablação a laser

**ou**

» crioterapia

» O alto risco de displasia significativa e transformação maligna dessas formas de leucoplasia requer a excisão total com ou sem cobertura com enxerto autólogo.[124] As estratégias de tratamento alternativo para a cirurgia excisional com bisturi envolvem o uso de ablação por laser e crioterapia.

## Novidades

### Retinoides

Há algumas evidências de que a vitamina A e betacaroteno podem remitir a leucoplasia e que o ácido retinoico pode prevenir a progressão da displasia. Contudo, os dados baseiam-se em um pequeno número de pacientes, efeitos adversos são comuns e as lesões tipicamente recidivam na cessação da terapia.<sup>[125]</sup><sup>[126]</sup><sup>[127]</sup> Uma revisão recente relacionada ao uso de agentes tópicos imunomoduladores (por exemplo, gel de isotretinoína) na modulação ou controle da displasia na leucoplasia mostrou que eles não são uniformemente eficazes.<sup>[128]</sup>

### Fitoquímicos

Estudos clínicos iniciais do inibidor de Bowman-Birk (BBI), um inibidor da serino protease isolado dos grãos da soja, relatam resultados encorajadores no tratamento de pacientes com leucoplasia oral.<sup>[129]</sup>

## Recomendações

### Monitoramento

São necessárias visitas de acompanhamento regulares, bem como exame físico cuidadoso a cada 4 a 6 meses. Quando há evidências de quaisquer alterações clínicas, uma biópsia adicional é indicada para estabelecer se há aumento na gravidade de qualquer displasia epitelial associada ou, de fato, transformação maligna evidente. Em visitas de acompanhamento selecionadas pode ser utilizada uma biópsia por escova e/ou biópsia convencional para triar marcadores moleculares de transformação maligna, embora isso ainda esteja sob investigação.<sup>[15] [96] [94]</sup>

### Instruções ao paciente

Os pacientes podem ser instruídos em como fazer o autoexame da(s) área(s) em questão. Deve-se aconselhar a eliminação de comportamentos de risco como tabagismo, uso de todas formas de tabaco e bétete e consumo de bebidas alcoólicas.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>carcinoma de células escamosas</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A incidência de transformação maligna em leucoplasias varia de 3% a 33% ao longo de 10 anos.<sup>[53] [54] [130] [131]</sup> As taxas de transformação para carcinoma variam de acordo com o tipo de leucoplasia.</p> <p>A progressão para carcinoma de células escamosas oral é tão alta como 36% quando a displasia epitelial moderada ou grave está presente e ocorre em até 50% das lesões com displasia grave. No entanto, os achados histológicos de displasia indicam que não mais de uma lesão tem risco estatisticamente elevado de alteração maligna e não podem ser usados para uma predição confiante de alteração maligna em qualquer caso individual.</p>		

## Prognóstico

A incidência de transformação maligna em leucoplasias varia de 3% a 33% ao longo de 10 anos.<sup>[53] [54] [130] [131]</sup> As taxas de transformação para carcinoma variam de acordo com o tipo de leucoplasia. Além disso, o tamanho global da lesão desempenha papel importante, com risco 5.4 vezes maior de desenvolvimento de malignidade quando as lesões excedem 200 mm<sup>2</sup>.<sup>[123]</sup> O carcinoma verrucoso é uma lesão progressiva com alta recorrência e taxas de sobrevida a 5 anos.<sup>[132]</sup>

Enquanto muitos médicos defendem que o local anatômico da leucoplasia desempenha papel importante na taxa/prevalência da transformação maligna, outros afirmam que esse conceito não é justificável. Além do mais, não há razão para separar formas de leucoplasia associadas ao tabaco de formas idiopáticas em termos de tratamento global e comportamento.<sup>[118]</sup>

A maior parte das leucoplasias, especialmente as leucoplasias homogêneas,  
[Fig-1]

tem pouco potencial para transformação maligna. Essas leucoplasias que progridem para carcinoma provavelmente surgem dentro de um campo epitelial pré-canceroso que consiste de ceratinócitos em diferentes estágios de transformação citogênica.[133]





## Artigos principais

- Reibel J. Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(1):47-62. [Texto completo](#)
- Sciubba JJ. Oral leukoplakia. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6(2):147-60.

## Referências

1. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, et al. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978 Oct;46(4):518-39.
2. Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, et al. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1984 June;12(3):145-54.
3. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, et al. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med*. 1996 Feb;25(2):49-54.
4. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):575-80.
5. Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986 Apr;61(4):373-81.
6. Mehta FS, Pindborg JJ, Gupta PC, et al. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India. *Cancer*. 1969 Oct;24(4):832-49.
7. Mehta, FS, Gupta PC, Daftary PK, et al. An epidemiologic study of oral cancer and precancerous conditions among 101,761 villagers in Maharashtra, India. *Int J Cancer*. 1972 Jul;10(1):134-41.
8. Krogh P, Hald B, Holmstrup P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis*. 1987 Oct;8(10):1543-48.
9. Baric JM, Altman JE, Feldman RS, et al. Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982 Oct;54(4):424-9.
10. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002 Jul-Aug;52(4):195-215.
11. Liu W, Shen XM, Liu Y, et al. Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Oral Pathol Med*. 2011 Apr;40(4):312-6.

12. Poh CF, Zhang L, Lam WL, et al. A high frequency of allelic loss in oral verrucous lesions may explain malignant risk. *Lab Invest*. 2001 Apr;81(4):629-34.
13. Reibel J. Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(1):47-62. [Texto completo](#)
14. Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S, et al. Oxidative and nitrative DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-mediated carcinogenesis. *Biol Chem*. 2006 Apr;387(4):365-72.
15. Zhang L, Rosin MP. Loss of heterozygosity: a potential tool in management of oral premalignant lesions? *J Oral Pathol Med*. 2001 Oct;30(9):513-20.
16. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, et al. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med*. 2008 Mar;37(3):127-33. [Texto completo](#)
17. Thomas G, Hashibe M, Jacob BJ, et al. Risk factors for multiple oral premalignant lesions. *Int J Cancer*. 2003 Nov 1;107(2):285-91.
18. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol*. 2004 Feb;40(2):158-63.
19. Fisher MA, Bouquot JE, Shelton BJ. Assessment of risk factors for oral leukoplakia in West Virginia. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2005 Feb;33(1):45-52.
20. Jaber MA, Porter SR, Scully C, et al. Role of alcohol in non-smokers and tobacco in non-drinkers in the aetiology of oral epithelial dysplasia. *Int J Cancer*. 1998 Jul;77(3):333-6.
21. Warnakulasuriya S, Parkkila S, Nagao T, et al. Demonstration of ethanol-induced protein adducts in oral leukoplakia (pre-cancer) and cancer. *J Oral Pathol Med*. 2008 Mar;37(3):157-65.
22. Piscopo M, Campisi G, Colella G, et al. H3 and H3.3 histone mRNA amounts and ratio in oral squamous cell carcinoma and leukoplakia. *Oral Dis*. 2006 Mar;12(2):130-6.
23. Petti S, Scully C. Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate-drinking adults: a matched case-control study. *Eur J Cancer*. 2006 Mar;42(4):521-7.
24. Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Apr;15(4):774-81. [Texto completo](#)
25. Jacob BJ, Straif K, Thomas G, et al. Betel quid without tobacco as a risk factor for oral precancers. *Oral Oncol*. 2004 Aug;40(7):697-704.
26. Yen AM, Chen SC, Chang SH, et al. The effect of betel quid and cigarette on multistate progression of oral pre-malignancy. *J Oral Pathol Med*. 2008 Aug;37(7):417-22.

27. Ariyawardana A, Sitheequ MA, Ranasinghe AW, et al. Prevalence of oral cancer and pre-cancer and associated risk factors among tea estate workers in central Sri Lanka. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):581-7.
28. Takeshima M, Saitoh M, Kusano K, et al. High frequency of hypermethylation of p14, p15 and p16 in oral pre-cancerous lesions associated with betel-quid chewing in Sri Lanka. *J Oral Pathol Med*. 2008 Sept;37(8):475-9.
29. Hsieh CH, Chang JW, Hsieh JJ, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in patients with oral cavity cancer in a betel nut chewing-prevalent area. *Head Neck*. 2011 Dec;33(12):1758-64.
30. Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, et al. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987 Jan;63(1):48-54.
31. Krogh P, Holmstrup P, Vedtofte P, et al. Yeast organisms associated with human oral leukoplakia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1986 Jan;63(1):51-5.
32. Holmstrup P, Bessermann M. Clinical, therapeutic, and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983 Oct;56(4):388-95.
33. Barrett AW, Kingsmill VJ, Speight PM. The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. *Oral Dis*. 1998 Mar;4(1):26-31.
34. Majumder M, Sikdar N, Paul RR, et al. Increased risk of oral leukoplakia and cancer among mixed tobacco users carrying XRCC1 variant haplotypes and cancer among workers carrying two risk genotypes: one on each of two loci, GSTM3 and XRCC1 (Codon 280). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Sept;14(9):2106-12. [Texto completo](#)
35. King GN, Healy CM, Glover MT, et al. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994 Dec;78(6):718-26.
36. Hernandez G, Arriba L, Jimenez C, et al. Rapid progression from oral leukoplakia to carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *Oral Oncol*. 2003 Jan;39(1):87-90.
37. Auluck A. Dyskeratosis congenita. Report of a case with literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Sept 1;12(5):E369-73.
38. Alter B. Aplastic anemia, pediatric aspects. *Oncologist*. 1996;1(6):361-6. [Texto completo](#)
39. Tanaka A, Kumagai S, Nakagawa K, et al. Cole-Engman syndrome associated with leukoplakia of the tongue: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999 Sept;57(9):1138-41.
40. Tekcicek M, Tavit B, Cakar A, et al. Oral and dental findings in children with Fanconi anemia. *Pediatr Dent*. 2007 May-Jun;29(3):248-52.
41. Hakansson N, Floderus B, Gustavsson P, et al. Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. *Epidemiology*. 2001 Sept;12(5):552-7.

42. Perea-Milla Lopez E, Minarro-Del Moral RM, Martinez-Garcia C, et al. Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. *Br J Cancer*. 2003 Jun 2;88(11):1702-7. [Texto completo](#)
43. Pogoda JM, Preston-Martin S. Solar radiation, lip protection, and lip cancer risk in Los Angeles County women (California, United States). *Cancer Causes Control*. 1996 Jul;7(4):458-63.
44. Eversole LR. Papillary lesions of the oral cavity: relationship to human papillomaviruses. *J Calif Dent Assoc*. 2000 Dec;28(12):922-7.
45. Sand L, Jalouli J, Larsson PA, et al. Human papilloma viruses in oral lesions. *Anticancer Res*. 2000 Mar-Apr;20(2B):1183-8.
46. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Cianfriglia C, et al. Incidence of human papillomavirus infection in oral leukoplakia: indications for a viral aetiology. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006 Mar;25(1):21-8.
47. Dickenson AJ, Currie WJ, Avery BS. Screening for syphilis in patients with carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995 Oct;33(5):319-20.
48. Michalek AM, Mahoney MC, McLaughlin CC, et al. Historical and contemporary correlates of syphilis and cancer. *Int J Epidemiol*. 1994 Apr;23(2):381-5.
49. Petti S, Scully C. The role of the dental team in preventing and diagnosing oral cancer: 5. Alcohol and the role of the dentist in alcohol cessation. *Dent Update*. 2005 Oct;32(8):454-5, 458-60, 462.
50. Shiu MN, Chen TH. Impact of betel quid, tobacco and alcohol on three-stage disease natural history of oral leukoplakia and cancer: implication for prevention of oral cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Feb;13(1):39-45.
51. Sankaranarayanan R, Fernandez Garrote L, Lence Anta J, et al. Visual inspection in oral cancer screening in Cuba: a case-control study. *Oral Oncol*. 2002 Feb;38(2):131-6.
52. Shugars DC, Patton LL. Detecting, diagnosing, and preventing oral cancer. *Nurse Pract* 1997 Jun;22(6):105, 109-10, 113-5.
53. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer*. 1975 Oct;36(4):1386-92.
54. Wright JM. Oral precancerous lesions and conditions. *Semin Dermatol*. 1994 Jun;13(2):125-31.
55. Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, et al. Risk factors for oral epithelial dysplasia - the role of smoking and alcohol. *Oral Oncol*. 1999 Mar;35(2):151-6.
56. Sankaranarayanan R. Screening for cervical and oral cancers in India is feasible and effective. *Natl Med J India*. 2005 Nov-Dec;18(6):281-4.
57. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin*. 1995 Nov-Dec;45(6):328-51. [Texto completo](#)

58. Liu W, Wang YF, Zhou HW, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer*. 2010 Dec 16;10:685. [Texto completo](#)
59. Yanik EL, Katki HA, Silverberg MJ, et al. Leukoplakia, oral cavity cancer risk, and cancer survival in the US elderly. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Sept;8(9):857-63.
60. Massano J, Regateiro FS, Januario G, et al. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jul;102(1):67-76.
61. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953 Sept;6(5):963-8.
62. Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. Head and neck cancer: molecular carcinogenesis. *Ann Oncol*. 2005;16(suppl 2):ii249-50. [Texto completo](#)
63. Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. Expanding fields of genetically altered cells in head and neck squamous carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2005 Apr;15(2):113-20.
64. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, et al. Genetically altered fields as origin of locally recurrent head and neck cancer: a retrospective study. *Clin Cancer Res*. 2004 Jun 1;10(11):3607-13. [Texto completo](#)
65. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003 Apr 16;63(8):1727-30. [Texto completo](#)
66. Lippman SM, Hong WK. Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Sept;17(3):691-4.
67. Silverman S Jr. Early diagnosis of oral cancer. *Cancer*. 1988 Oct 15;62(suppl 8):1796-9.
68. Mashberg A, Feldman LJ. Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. *Am J Surg*. 1988 Oct;156(4):273-5.
69. Scully C, Malamos D, Levers BG, et al. Sources and patterns of referrals of oral cancer: role of general practitioners. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Sept 6;293(6547):599-601. [Texto completo](#)
70. Dimitroulis G, Reade P, Wiesenfeld D. Referral patterns of patients with oral squamous cell carcinoma, Australia. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1992 Jul;28B(1):23-7.
71. Chiesa F, Sala L, Costa L, et al. Excision of oral leukoplakias by CO2 laser on an outpatient basis: a useful procedure for prevention and early detection of oral carcinomas. *Tumori*. 1986 Jun 30;72(3):307-12.
72. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, et al. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med*. 2007 May;36(5):262-6.

73. Califano J, Westra WH, Meininger G, et al. Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clin Cancer Res*. 2000 Feb;6(2):347-52. [Texto completo](#)
74. Abbey LM, Kaugars GE, Gunsolley JC, et al. Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995 Aug;80(2):188-91.
75. Karabulut A, Reibel J, Therkildsen MH, et al. Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med*. 1995 May;24(5):198-200.
76. Fischer DJ, Epstein JB, Morton TH, et al. Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Oral Pathol Med*. 2004 Feb;33(2):65-70.
77. Fischer DJ, Epstein JB, Morton TH Jr, et al. Reliability of histologic diagnosis of clinically normal intraoral tissue adjacent to clinically suspicious lesions in former upper aerodigestive tract cancer patients. *Oral Oncol*. 2005 May;41(5):489-96.
78. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2006 Mar;42(3):229-39.
79. Lathanasupkul P, Poomsawat S, Punyasingh J. A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence Int*. 2007 Sept;38(8):e448-55.
80. Kuffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa: a discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol*. 2002 Feb;38(2):125-30.
81. Rethman M, Carpenter W, Cohen EE, et al. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc*. 2010 May;14(5):509-20.
82. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol*. 2009 Jan 30;1:5. [Texto completo](#)
83. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions: computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc*. 1999 Oct;130(10):1445-57.
84. Scheifele C, Schmidt-Westhausen A, Dietrich T, et al. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol*. 2004 Sept;40(8):824-8.
85. Svirsky JA, Burns JC, Carpenter WM, et al. Comparison of computer-assisted brush biopsy results with follow up scalpel biopsy and histology. *Gen Dent*. 2002 Nov-Dec;50(6):500-3.
86. Kosicki DM, Riva C, Pajarola GF, et al. Oral CDx brush biopsy - a tool for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma [in German]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2007;117(3):222-7.
87. Poate TW, Buchanan JA, Hodgson TA, et al. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. *Oral Oncol*. 2004 Sept;40(8):829-34.



88. Remmerbach TW, Weidenbach H, Hemprich A, et al. Earliest detection of oral cancer using non-invasive brush biopsy including DNA-image-cytometry: report on four cases. *Anal Cell Pathol.* 2003;25(4):159-66.
89. Potter TJ, Summerlin DJ, Campbell JH. Oral malignancies associated with negative transepithelial brush biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Jun;61(6):674-7.
90. Scheifele C, Schlechte H, Bethke G, et al. Detection of TP53-mutations in brush biopsies from oral leukoplakias [in German]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2002 Nov;6(6):410-4.
91. Remmerbach TW, Mathes SN, Weidenbach H, et al. Noninvasive brush biopsy as an innovative tool for early detection of oral carcinomas [in German]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004 Jul;8(4):229-36.
92. Maraki D, Becker J, Boecking A. Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2004 Aug;33(7):398-404.
93. Remmerbach TW, Weidenbach H, Muller C, et al. Diagnostic value of nucleolar organizer regions (AgNORs) in brush biopsies of suspicious lesions of the oral cavity. *Anal Cell Pathol.* 2003;25(3):139-46.
94. Zhang L, Cheung KJ Jr, Lam WL, et al. Increased genetic damage in oral leukoplakia from high risk sites: potential impact on staging and clinical management. *Cancer.* 2001 Jun 1;91(11):2148-55. [Texto completo](#)
95. de Vicente JC, Rodrigo JP, Rodriguez-Santamarta T, et al. Podoplanin expression in oral leukoplakia: tumorigenic role. *Oral Oncol.* 2013 Jun;49(6):598-603.
96. Patel V, Leethanakul C, Gutkind JS. New approaches to the understanding of the molecular basis of oral cancer. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2001;12(1):55-63.
97. Bremmer JF, Brakenhoff RH, Broeckaert MA, et al. Prognostic value of DNA ploidy status in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2011 Oct;47(10):956-60.
98. Khanna R, Agarwal A, Khanna S, et al. S-phase fraction and DNA ploidy in oral leukoplakia. *ANZ J Surg.* 2010m Jul-Aug;80(7-8):548-51.
99. Liu W, Zheng W, Xie J, et al. Identification of genes related to carcinogenesis of oral leukoplakia by oligo cancer microarray analysis. *Oncol Rep.* 2011 Jul;26(1):265-74.
100. Swinson B, Jerjes W, El-Maaytah M, et al. Optical techniques in diagnosis of head and neck malignancy. *Oral Oncol.* 2006 Mar;42(3):221-8.
101. Suhr MA, Hopper C, Jones L, et al. Optical biopsy systems for the diagnosis and monitoring of superficial cancer and precancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Dec;29(6):453-7.
102. Sharwani A, Jerjes W, Salih V, et al. Assessment of oral premalignancy using elastic scattering spectroscopy. *Oral Oncol.* 2006 Apr;42(4):343-9.

103. Westra WH, Sidransky D. Fluorescence visualization in oral neoplasia: shedding light on an old problem. Clin Cancer Res. 2006 Nov 15;12(22):6594-7. [Texto completo](#)
104. Rosin MP, Cheng X, Poh C, et al. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. Clin Cancer Res. 2000 Feb;6(2):357-62. [Texto completo](#)
105. Oh ES, Laskin DM. Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Mar;65(3):424-6.
106. Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, et al. The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. Spec Care Dentist. 2006 Jul-Aug;26(4):171-4.
107. Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, et al. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. J Biomed Opt. 2006 Mar-Apr;11(2):024006.
108. Poh CF, Ng SP, Williams PM, et al. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. Head Neck. 2007 Jan;29(1):71-6.
109. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. Clin Cancer Res. 2006 Nov 15;12(22):6716-22. [Texto completo](#)
110. Kramer IR. Oral leukoplakia. J R Soc Med. 1980 Nov;73(11):765-7. [Texto completo](#)
111. Pindborg JJ, Roed-Petersen B, Renstrup G. Role of smoking in floor of mouth leukoplakias. J Oral Pathol. 1972;1(1):22-9.
112. Cawson RA. Leukoplakia and oral cancer. Proc R Soc Med. 1969 Jun;62(6):610-4. [Texto completo](#)
113. Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. J Oral Sci. 2007 Jun;49(2):89-106. [Texto completo](#)
114. Lopez-Labady J, Viaalroel-Dorrego M, Gonzalez N, et al. Oral manifestations of systemic and cutaneous lupus erythematosus in a Venezuelan population. J Oral Pathol Med. 2007 Oct;36(9):524-7.
115. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, et al. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol. 1989 Dec;121(6):727-41.
116. Karjalainen TK, Tomich CE. A histopathologic study of oral mucosal lupus erythematosus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1989 May;67(5):547-54.
117. Serpico R, Pannone G, Santoro A, et al. Report of a case of discoid lupus erythematosus localized to the oral cavity: immunofluorescence findings. Int J Immunopathol Pharmacol. 2007 Jul-Sept;20(3):651-3.
118. van der Waal I, Axell T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. Oral Oncol. 2002 Sept;38(6):521-6.

119. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008 Feb;37(2):63-9.
120. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol.* 1998 Jul;34(4):270-5.
121. Saito T, Sugiura C, Hirai A, et al. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Feb;30(1):49-53.
122. Lodi G, Sardella A, Bez C, et al. Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD001829. [Texto completo](#)
123. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2006 May;42(5):461-74.
124. Girard KR, Strahs GR, Chung B. Panorall verrucous dysplasia: report of a case treated with split-thickness skin graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1980 Aug;50(2):124-6.
125. Hong WK, Endicott J, Itri LM, et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med.* 1986 Dec 11;315(24):1501-5.
126. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncol.* 1997 Jul;33(4):231-6.
127. Stich HF, Hornby AP, Mathew B, et al. Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A. *Cancer Lett.* 1988 May;40(1):93-101.
128. Elad S, Epstein JB, von Bültzingslöwen I, et al. Topical immunomodulators for management of oral mucosal conditions, a systematic review. Part II: miscellaneous agents. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011 Mar;16(1):183-202.
129. William WN Jr, Papadimitrakopoulou VA. Optimizing biomarkers and endpoints in oral cancer chemoprevention trials. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013 May;6(5):375-8.
130. Sciubba JJ. Oral leukoplakia. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1995;6(2):147-60.
131. Scully C, Cawson RA. Potentially malignant oral lesions. *J Epidemiol Biostat.* 1996;1:3-12.
132. Sciubba JJ, Helman JL. Current management strategies for verrucous hyperkeratosis and verrucous carcinoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013 Feb;25(1):77-82.
133. Feller L, Lemmer J. Oral leukoplakia as it relates to HPV infection: a review. *Int J Dent.* 2012;2012:540561. [Texto completo](#)

## Imagens



*Figura 1: Leucoplasia homogênea*

*Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão*



*Figura 2: Leucoplasia salpicada*

*Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão*



*Figura 3: Leucoplasia verrucosa proliferativa*

*Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão*



*Figura 4: Leucoplasia associada ao uso de rapé (cheirado)*

*Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão*



*Figura 5: Leucoplasia por Candida*

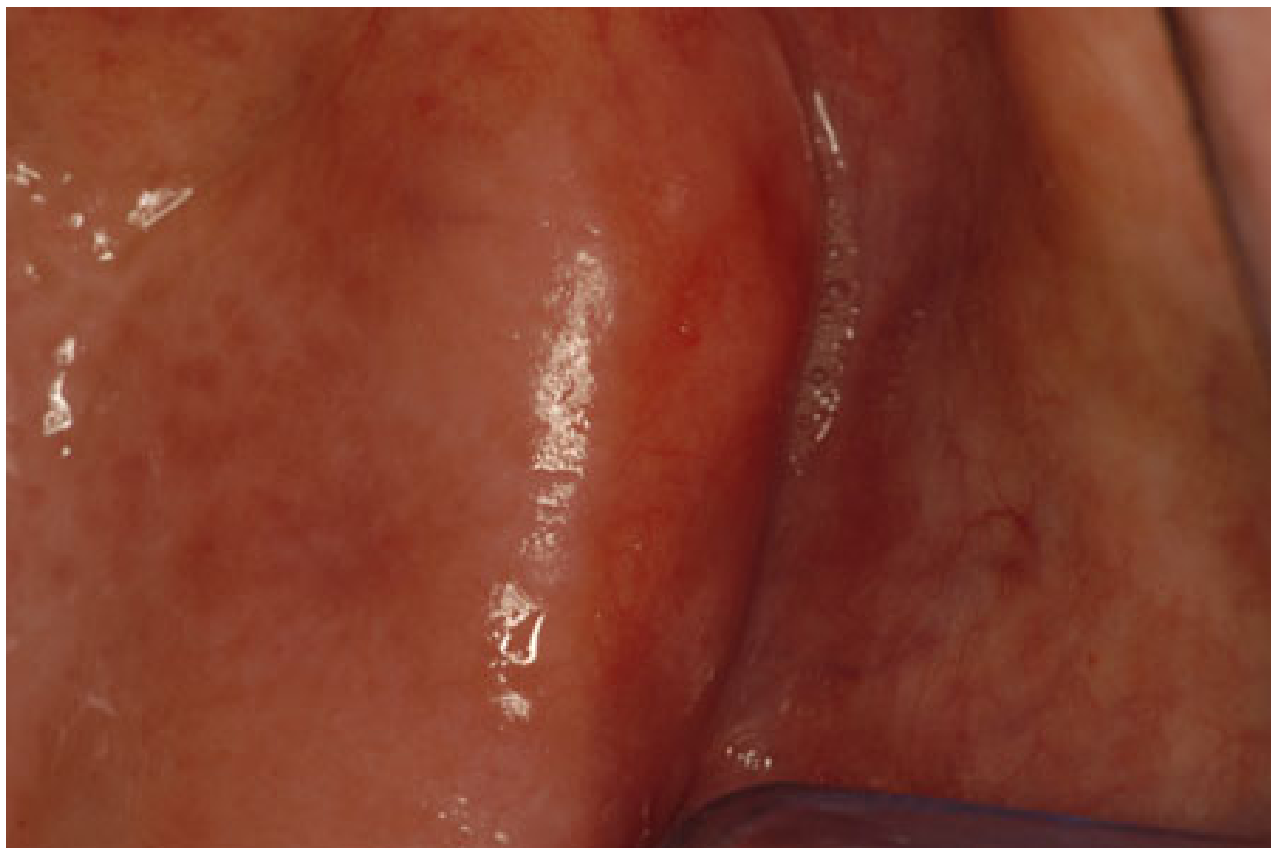
*Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão*





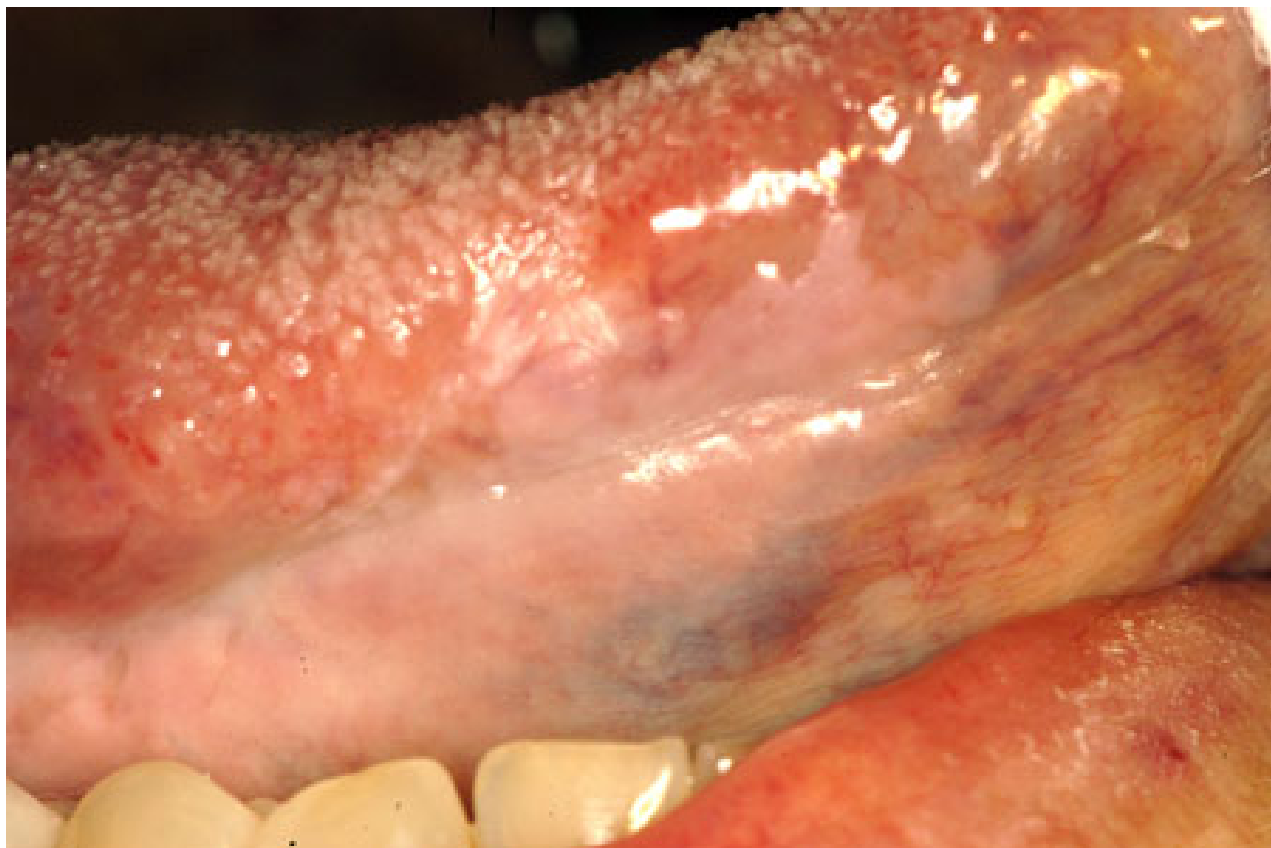
*Figura 6: Leucoplasia pilosa oral*

*Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão*



*Figura 7: Eritroplasia*

*Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão*



*Figura 8: Leucoplasia sublingual*

*Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão*



*Figura 9: Mastigação de lábios/bochechas*

*Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão*

<b>Inflamatórias (infecciosas)</b>	Candidíase Leucoplasia pilosa Placas mucosas sífilíticas e ceratose Manchas de Koplik (sarampo) Papilomas Doença de Reiter
<b>Inflamatórias (não infecciosas)</b>	Líquen plano Lúpus eritematoso
<b>Neoplásicas e possivelmente pré-neoplásicas</b>	Leucoplasia Ceratoses Carcinoma
<b>Desenvolvidas/ hereditárias</b>	Leucoedema Grânulos de Fordyce Nevo branco esponjoso Síndrome da hiperqueratose palmoplantar focal e da mucosa oral Doença de Darier Paquioníquia congênita Disceratose congênita
<b>Outras</b>	Mastigação das bochechas Leucoedema Matéria alba (detritos) Queimaduras Enxertos de pele Cicatrizes Xantoma verruciforme

*Figura 10: Causas das lesões orais brancas*

*Criado pela equipe do BMJ Evidence Centre*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **James Sciubba, DMD, PhD**

---

Consultant

Milton J. Dance Jr. Head and Neck Cancer Center, Greater Baltimore Medical Center, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: JS has delivered testimony as an expert witness in medicolegal cases, chiefly as a defense expert.

#### **Acknowledgements,**

---

We would like to gratefully acknowledge the late Dr Crispian Scully for his contribution to this monograph.

DIVULGAÇÕES: Not received

### // Colegas revisores:

#### **Finn Praetorius, DDS**

---

Oral Pathologist

Department of Oral Pathology, School of Dentistry, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

DIVULGAÇÕES: FP declares that he has no competing interests.

#### **Isaac Van der Waal, DDS, PhD**

---

Professor and Head

Department of Oral and Maxillofacial Surgery/Oral Pathology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: IVdW declares that he has no competing interests.

#### **Michael Huber, DDS**

---

Associate Professor

Head, Division of Oral Medicine, Department of Dental Diagnostic Science, Dental School, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX

DIVULGAÇÕES: MH declares that he has no competing interests.