

Anna Paola D'Urso

Leucoplasia com Displasia – Caso Clínico

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Anna Paola D'Urso

Leucoplasia com Displasia – Caso Clínico

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Anna Paola D'Urso

Leucoplasia com Displasia – Caso Clínico

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

Mestre em Medicina Dentária

Anna Paola D'Urso

RESUMO

A leucoplasia é considerada a lesão potencialmente maligna mais comum da cavidade oral, principalmente em adultos com mais de 40 anos e é de causa multifatorial. A maioria das vezes apresenta-se assintomática, razão pela qual, o Médico Dentista tem que atuar com uma visão global nas consultas de rotina.

Para além da identificação e eliminação dos fatores de risco, relacionados com o aparecimento da lesão, é necessário realizar um diagnóstico diferencial por exclusão de outras lesões brancas da mucosa oral.

Uma cuidadosa pesquisa de displasia, no estudo histopatológico, é fundamental para reconhecer a potencial malignidade da lesão e promover um diagnóstico precoce, que irá influenciar fortemente o prognóstico, o plano de tratamento e a orientação destes pacientes.

A presente dissertação propõe-se abordar a lesão potencialmente maligna de leucoplasia oral, proporcionando ao Médico Dentista informação atualizada e relevante, sustentando-a com a apresentação de um caso clínico.

Palavras-chave: “Leucoplasia”, “displasia”, “histologia”.

ABSTRACT

Leukoplakia is considered the most common potentially malignant lesion of the oral cavity, especially in adults over 40 years of age, and it has a multifactorial cause. Most of the time it is asymptomatic, which is why the Dentist must act with a global vision in routine consultations.

Besides identifying and eliminating risk factors related to the appearance of the lesion, it is necessary to make a differential diagnosis by excluding other white lesions of the oral mucosa.

A careful investigation of dysplasia in the histopathological study is essential to recognize the potential malignancy of the lesion and to promote an early diagnosis, which will strongly influence the prognosis, the treatment plan and the orientation of these patients.

The present dissertation proposes to approach the potentially malignant oral leukoplakia lesion, providing the Dentist with updated and relevant information, supporting it with the presentation of a clinical case.

Keywords: "leukoplakia", "dysplasia", "histology".

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, a Professora Doutora Otília Lopes, e à minha coorientadora, Professora Doutora Céu Costa, que me honraram ao concordar prontamente em fazer parte deste projeto, e me deram a sua disponibilidade e ajuda preciosa.

A todos os Professores que me ensinaram os seus conhecimentos, desejando-me muito sucesso na minha vida profissional e que eu realmente reputo uma família.

A te, Pio, che nonostante la lunga distanza, ci sempre stato nella mia vita e mi hai incoraggiata fin dal mio primo giorno, anche nei momenti più bui, sostenendomi, orgoglioso, qui al mio fianco. La tua determinazione e le tue aspirazioni sono sempre state un grande esempio da seguire per me.

Alle amiche con cui ho condiviso questo splendido cammino universitario, mano nella mano, sostenendoci come una vera famiglia. Siete diventate come delle sorelle.

Alle mie migliori amiche, con cui sono cresciuta insieme e con le quali continuiamo a condividere ogni successo e step della nostra vita. La nostra amicizia non ha confini. Sarò sempre qui per voi, con il cuore caldo e pieno di amore.

A Porto, che posso considerare come una seconda casa e che fin dal primo giorno non mi ha mai fatta sentire lontana, regalandomi nuove amicizie e avventure e facendo volare in un solo secondo cinque lunghi anni.

DEDICATÓRIA

Alla mia famiglia, che mi ha permesso di fare questa esperienza all'estero, dandomi supporto e amore in questi anni.

In particolar modo, al mio caro papà, che hai trasmesso a tutti noi figli la passione per questo mestiere, un lavoro fatto di sacrifici e amore nell'aiutare il prossimo. Sei il pilastro della nostra famiglia, e non smetterò mai di dirtelo, anche se lo ripeto fin dalle letterine al papà di quando ero piccola. Spero di diventare, almeno in parte, quello che tu sei, un giorno.

Alla mia mamma, che con la tua dolcezza mi hai ascoltata ore e ore al telefono, quando ne avevo bisogno, capendo ogni mio stato d'animo, senza che io te lo esplicitassi e avendo sempre un saggio consiglio da offrirmi. Mi reputo davvero fortunata ad avere una mamma come te.

A mia sorella Maria, alla mia parte più buona, tanto ho sognato di condividere con te a Porto questo splendido cammino, che si sarebbe trasformato in una passeggiata, ma che, allo stesso modo, sei stata presente ogni singolo giorno di questi cinque anni.

Ai miei cari fratelli Marco, Roberto e Francesco, che io stimo. Mi avete sempre sostenuta e non vedo l'ora di condividere il mio percorso lavorativo con voi, dai quali ho sempre da imparare.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
DEDICATÓRIA.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	xii
I. INTRODUÇÃO	1
1. Contextualização do tema e objetivos	1
2. Materiais e métodos	1
3. A leucoplasia oral	2
II. CASO CLÍNICO.....	4
1. História e exame clínico.....	4
2. Diagnóstico clínico	6
3. Plano de tratamento	6
3.1 Procedimento de Biópsia.....	7
3.2 Relatório Anatomopatológico.....	8
3.3 Estudo histopatológico	8
III. DISCUSSÃO.....	10
IV. CONCLUSÃO	15

V. BIBLIOGRAFIA	16
VI. ANEXOS	19
Anexo 1 – Consentimento informado:.....	19
Anexo 2 – Parecer positivo da Comissão de Ética da Universidade Fernando Pessoa:	19

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fotografia leucoplasia oral do bordo esquerdo da língua.....	5
Figura 2 - Fotografia em oclusão	5
Figura 3 - Fotografia oclusal superior (3A) e inferior (3B).....	5
Figura 4 - Biópsia excisional da lesão observada	6
Figura 5 - Controlo após 15 dias	7
Figura 6 - Hiperplasia epitelial com displasia ligeira (coloração de hematoxilina -eosina (HE), x2; x10).....	9
Figura 7 - Hiperplasia epitelial com displasia ligeira (duplicação da camada basal, perda de polarização basal, hiperchromatismo, figuras mitóticas, aumento da razão núcleo /citoplasma, infiltrado inflamatório na interface do epitélio e estroma (coloração HE, x20)	9
Figura 8 - Grânulos de querato-hialina (coloração HE, x20).....	10

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

ATM	Articulação Temporo-Mandibular
CE	Carcinoma Espinocelular
CO₂	Dióxido de Carbono
DEO	Displasia Epitelial Oral
EBV	Vírus de Epstein Barr
FDI	<i>Fédération Dentaire Internationale (World Dental Federation)</i>
HE	Hematoxilina - Eosina
HPV	Vírus do Papiloma Humano
LLLT	Terapia Laser de Baixo Nível
LOPM	Lesões Orais Potencialmente Malignas
OMS	Organização Mundial de Saúde

I. INTRODUÇÃO

1. Contextualização do tema e objetivos

A leucoplasia oral é a lesão potencialmente maligna mais frequente da cavidade oral, afeta principalmente adultos com mais de 40 anos, e ambos os géneros são atingidos de forma semelhante (Ramos *et al.*, 2017). No entanto, esta lesão parece interessar mais os homens, devido à associação com os hábitos tabágicos (Speight, Khurram e Kujan, 2018). A sua ocorrência, em idades mais jovens, é rara e indica pior prognóstico (Ramos *et al.*, 2017). As localizações mais frequentes são a língua (bordo e superfície ventral), a mucosa jugal, o rebordo alveolar, a mucosa labial e o trígono retromolar. Raramente, ocorre na superfície dorsal da língua e palato duro (Santos e Texeira, 2011).

Leucoplasia é um termo clínico e o seu diagnóstico na cavidade oral é difícil, porque, para além do aspeto macroscópico ser variado, na maioria das vezes apresenta-se assintomática, sendo detetada em consultas de rotina. O seu diagnóstico clínico implica a exclusão de qualquer entidade patológica conhecida, que se apresente como uma lesão branca na mucosa oral, associada a fatores causais conhecidos (Cruz *et al.*, 2009).

No momento do diagnóstico de lesões leucoplásicas, cerca de 30% já apresenta displasia, aumentando o risco de transformação maligna e o aparecimento do carcinoma oral espinocelular (Aguirre-Urizar, Mendonza e Warnakulasuriya, 2021).

O estudo microscópico da leucoplasia permite a compreensão do seu comportamento biológico e evolução clínica. Se por um lado, uma leucoplasia homogénea pode apresentar alterações celulares mais discretas; uma leucoplasia não homogénea, pode apresentar displasia epitelial severa (Rodrigues *et al.*, 2000; Borea e Montebugnoli, 2005).

O objetivo principal deste trabalho é contribuir para o conhecimento da leucoplasia e do seu tratamento. O estudo de caso apresentado tem como objetivos específicos aprofundar os aspetos epidemiológicos, clínicos, patológicos e histológicos da leucoplasia homogénea com displasia ligeira.

2. Materiais e métodos

Para a elaboração desta dissertação foi efetuada uma pesquisa bibliográfica previa, na plataforma *PubMed*, sendo apenas consultados os artigos com texto completo e sem limitação

temporal, com o intuito de enquadrar o tema no seu contexto histórico e evolutivo. A oportunidade de estudar concretamente um caso clínico, diagnosticado como leucoplasia displásica, contribuiu para o desenvolvimento do trabalho, com uma vertente mais prática. O caso diz respeito a uma paciente seguida numa clínica privada, que, após lhe ter sido explicitada toda a informação sobre o estudo a desenvolver, prontamente aceitou participar, dando o seu consentimento (Anexo 1). O projeto foi submetido à Comissão de Ética da Universidade Fernando Pessoa, tendo sido aceite (Anexo 2). A clínica privada em questão autorizou o levantamento dos dados clínicos e iconográficos da paciente, pertinentes a elaboração do trabalho.

As imagens recolhidas e analisadas foram guardadas em local da Faculdade de Ciências da Saúde - Fernando Pessoa acedido apenas pelo investigador, orientador e coorientador. Os dados serão utilizados exclusivamente no âmbito deste trabalho. Foi seguida a terminologia e nomenclatura *World Dental Federation* (FDI).

3. A leucoplasia oral

Kramer, no 1978, sugeriu pela primeira vez o termo leucoplasia para uma lesão branca e elevada da mucosa oral, e a reconheceu a sua relação com o fumo de tabaco. A Primeira Conferência Internacional sobre leucoplasia oral (1984) excluiu as lesões provocadas por fatores físicos ou químicos, com exceção do tabaco. A Organização Mundial de Saúde (OMS), no 1997, descreveu a leucoplasia como "uma lesão predominantemente branca da mucosa oral, que não pode ser classificada como qualquer outra lesão definível" (Mohammed e Fairouz Khan, 2022).

Segundo Warnakulasuriya *et al.* (2007), o termo leucoplasia passa a ser uma lesão branca com risco de transformação maligna, após exclusão de outras patologias sem esse risco.

A OMS definiu a leucoplasia como uma lesão pré-maligna. O termo pré-maligna sugere, erradamente, que estas lesões evoluem para cancro. Para corrigir esta definição, no ano 2007, a OMS adotou uma nova nomenclatura, substituindo a designação de lesões pré-malignas pelo termo lesões orais potencialmente malignas (LOPM) (Mohammed e Fairouz Khan, 2022).

Macroscopicamente, as leucoplasias são divididas em únicas ou múltiplas, homogéneas ou não homogéneas. As leucoplasias homogéneas são as mais frequentes, apresentam uma superfície branca plana e fina, por vezes com fendas superficiais lisas ou enrugadas; geralmente são assintomáticas. As leucoplasias não homogéneas podem apresentar-se como áreas brancas

irregulares, nodulares ou verrugosas, ou como uma eritroleucoplasia erosiva e nestes casos podem apresentar sintomas, nomeadamente dor, prurido, dificuldade de alimentação (Rodrigues *et al.*, 2000; Borea e Montebugnoli, 2005; Constantino e Miziara, 2008; Van der Waal, 2019).

A presença de heterogeneidade no seu aspeto clínico, como por exemplo áreas alternadas em espessura e cor, está associada a um risco aumentado de transformação maligna (Boy, 2012).

A etiologia de uma lesão leucoplásica é do tipo hiper reativo-flogístico, e os fatores potencialmente suscetíveis de determinar a sua ocorrência sobrepõem-se aos do carcinoma oral e incluem: tabagismo, consumo excessivo de álcool, carência de vitaminas na dieta (em particular Vitamina A), hábitos de higiene oral deficientes, uso de noz de areca, presença de infeção por *Candida albicans*, exposição à luz ultravioleta, envelhecimento, trauma mecânico, galvanismo oral devido a restaurações, infeções bacterianas, lesões sexualmente transmissíveis como sífilis, distúrbios hormonais e infeções virais, como o Vírus do Papiloma Humano (HPV). Alguns destes fatores de risco podem agir de forma sinérgica, aumentando o risco do aparecimento de leucoplasia oral (Mohammed e Fairozekhan, 2022).

Nos casos em que não se identifica qualquer fator causal, designam-se como leucoplasias idiopáticas ou criptogénicas (Rodrigues *et al.*, 2000; Abidullah *et al.*, 2014; Palmerín-Donoso, Cantero-Macedo e Teiero-Mas, 2020).

A correlação dos resultados histopatológicos com o aspeto clínico das lesões é da maior importância para o diagnóstico diferencial de displasia, bem como o grau de displasia que possa estar presente. A leucoplasia pode ser classificada em: 1) localizada, que inclui a homogénea (placa branca uniforme), não homogénea (áreas verrucosa/nodular e eritroplásica, com uma maior frequência de desenvolvimento de displasia ou carcinoma) e hiperplasia errática (por efeito do uso de noz de areca); 2) proliferativa, em que a maioria apresenta-se não homogénea e multifocal; 3) eritroleucoplasia, que é frequentemente mal diagnosticada como líquen plano (devido à multifocalidade e bilateralidade), e cerca 90% destas lesões são displásicas ou malignas na altura do diagnóstico (Villa e Sonis, 2018).

Quando a leucoplasia apresenta displasia, é possível identificar histologicamente alterações arquitetónicas, organizacionais e citológicas. As evidências arquitetónicas incluem: proliferação volumétrica epitelial, proliferação epitelial papilar ou verrugosa, demarcação nítida entre área queratótica e epitélio normal adjacente, projeção aberrante das papilas

dérmicas. Ao nível organizacional, pode apresentar desarranjo ou perda da maturação, desorganização das células da camada basal, formação de pérolas de queratina. As características citológicas são: aumento da razão núcleo/citoplasma, pleomorfismo nuclear e celular, anisonucleose, anisocitose, presença de cromatina grosseira e nucléolos proeminentes, aumento do número de mitoses, disqueratose e células com aspeto vítreo de citoplasma. A atipia epitelial reativa da inflamação pode apresentar as mesmas características, mas em menor grau (Warnakulasuriya, 2018).

A taxa de transformação maligna da leucoplasia varia consoante o tipo de leucoplasia diagnosticada e grau de displasia. Leucoplasias homogêneas têm um risco de transformação inferior (0,6%-5%) em comparação com os casos não homogêneos (20%-25%). A leucoplasia proliferativa e verrugosa é a entidade mais agressiva, com uma taxa de transformação maligna de cerca 61,0%. As localizações intraorais associadas a um risco mais elevado de displasia e/ou cancro são a superfície ventral da língua, o pavimento da boca, e o palato mole. Grandes lesões são cinco vezes mais suscetíveis de sofrer transformação maligna (Villa e Sonis, 2018).

II. CASO CLÍNICO

1. História e exame clínico

Uma paciente, do sexo feminino, com 64 anos, apresentou-se na consulta de Medicina Dentária, numa clínica privada, referindo sentir ardência no bordo esquerdo do terço anterior da língua, há cerca de 1 ano.

A anamnese não revelou antecedentes médicos relevantes e no momento atual não se encontrava sob terapêutica medicamentosa. Relativamente à sua história social, a paciente afirmou também nunca ter fumado e não possuir hábitos alcoólicos.

No exame físico extraoral, a articulação temporo-mandibular (ATM) apresentava-se normal, sem desvios, ruídos ou estalidos.

Relativamente ao exame físico intraoral, detetou-se uma lesão solitária no bordo esquerdo da língua, de 0,5x0,4 cm, de bordos irregulares e mal definidos, com alteração da textura e de cor esbranquiçada (Figura 1). Não foram observadas alterações de forma, cor, volume e

descontinuidade do epitélio da mucosa jugal, palato e lábios. Foram pesquisados fatores locais compatíveis com a lesão observada, como sinais de trauma ou infecção por *Candida albicans*.



Figura 1 – Fotografia leucoplasia oral do bordo esquerdo da língua



Figura 2 – Fotografia em oclusão



Figura 3 – Fotografia oclusal superior (3A) e inferior (3B)

Além disso, observou-se o seguinte (Figura 2 e 3):

- i) Presença generalizada de tártaro;
- ii) Inflamação gengival;
- iii) Restauração desadaptada do dente 11;

- iv) Fratura do ângulo mesio- incisal do dente 21;
- v) Lesão de atrição no dente 31, 32, 33, 41, 42;
- vi) Restauração (O) em amálgama dos dentes: 17, 37, 47;
- vii) Ferulização do 43 inadequada com retenção de placa bacteriana;
- viii) Desvio da linha media para direita;
- ix) Ausências das peças dentárias: 46 e 27.

2. Diagnóstico clínico

Após observação da cavidade oral, a lesão branca encontrada poderia estar associada a fatores traumáticos detetados. Procedeu-se ao polimento dentário e instrução e motivação para a higiene oral, observando-se a persistência do aspeto da lesão após 4 semanas. Excluindo-se as possíveis causas associadas a lesão, o diagnóstico clínico provável foi de leucoplasia homogénea do bordo da língua, sujeito a confirmação com exame histopatológico. Entre os diagnósticos diferenciais considerados incluíram-se o líquen plano não reticular e a lesão liquenoide.

3. Plano de tratamento

Neste caso clínico, o exame histológico foi fundamental para que se pudesse estabelecer o diagnóstico definitivo. Assim, foi realizada uma biópsia excisional, uma vez que a lesão era de pequenas dimensões, sem suspeita de malignidade e de fácil acesso, permitindo a sua realização com margens de segurança adequadas (Figura 4).



Figura 4 – Biópsia excisional da lesão observada

3.1 Procedimento de Biópsia

Foram seguidos os seguintes passos:

1 – Anestesia: na remoção da lesão foi dada uma margem de segurança de 3 mm, com anestesia local, cuja solução utilizada foi Lidocaina 2% com Epinefrina 1: 100.000, sob a técnica anestésica submucosa infiltrativa, a uma distância de cerca 10 mm da lesão.

2 – Excisão da lesão: com bisturi lâmina fria (cabo e lâmina de bisturi n15, tesouras para exérese do tecido, pinça de Adson, pinça hemostática, porta agulhas, fio de sutura).

3 – Sutura: 6 pontos simples, com fio de sutura de seda 3'0 (Figura 4).

4 – Cuidados pós-operatórios: para o controlo da dor foi prescrito Paracetamol (1g de 8/8 horas), enquanto tiver dores; e para controlo do biofilme, foi prescrito solução de Digluconato de Clorexidina a 0,12%, (uso externo) para bochecho duas vezes ao dia; foram dadas instruções para preferir uma dieta mole e morna nos primeiros 5 dias e evitar alimentos ácidos e picantes. Após sete dias foi realizada a remoção de sutura e consulta de controlo após quinze dias (Figura 5).



Figura 5 – Controlo após 15 dias

5 – Acondicionamento do tecido e envio para o laboratório: o fragmento retirado de 0,7x0,5x0,2 cm foi acondicionado num frasco devidamente identificado com Formol a 10% tamponado, para fixação e preservação tecidular. A biópsia foi enviada para o laboratório de anatomia patológica, juntamente com a requisição do exame anatomopatológico, onde constava toda a

informação clínica relevante para o caso, o diagnóstico clínico provável e os diagnósticos diferenciais.

3.2 Relatório Anatomopatológico

O relatório anatomopatológico foi enviado ao Médico Dentista, o qual descreveu as características macroscópicas e microscópicas observadas na peça cirúrgica.

Macroscopia: “Retalho ovoide da mucosa oral, com 0,7x0,5x0,2cm, centrado por lesão ligeiramente elevada e de superfície acastanhada e lisa, e bordo mal definido com 0,5x0,4cm que se localiza tangencialmente a margem mais próxima”.

Microscopia: “Ao exame histológico observou-se mucosa revestida por epitélio pavimentoso estratificado com acantose, papilomatose e hiperqueratose do tipo paraqueratótico, identificam-se lesões de displasia ligeira. No córion observa-se fibrose e infiltrado inflamatório de predomínio linfoplasmocitário, sem sinais de atividade. Não se observam sinais de malignidade”.

Diagnóstico: “Displasia de baixo grau”.

3.3 Estudo histopatológico

A displasia epitelial oral (DEO) compreende alterações epiteliais arquitetônicas e citológicas resultantes da proliferação anormal, maturação e diferenciação de células epiteliais. Geralmente estas alterações surgem nas LOPM, indicando um maior risco de transformação maligna. Estas características individualmente são relativamente inespecíficas, mas, consoante o número e combinação nas LOPM, indicam displasia epitelial, que pode apresentar três graus de severidade: ligeira ou leve, moderada e severa. A displasia ligeira é caracterizada por atipia citológica limitada ao terço basal, a displasia moderada estende-se até ao terço médio e displasia grave engloba ao terço superior. No entanto, para a classificação do grau de displasia, é sempre necessário identificar todas as atipias individuais presentes na camada basal, nomeadamente projeção aberrante das papilas dérmicas, desorganização das células basais, e atipia citológica marcada (WHO Classification of Tumours, 2022).

A peça cirúrgica foi seccionada em quatro fragmentos, sendo o maior de 0,5x0,4 cm. Ao microscópio ótico observa-se hiperplasia epitelial. As cristas epidérmicas encontram-se alongadas e alargadas com acantose e papilomatose. Também se observa paraqueratose, ou seja,

retenção dos núcleos na camada córnea, devido à maturação anormal das células epiteliais (Figura 6).

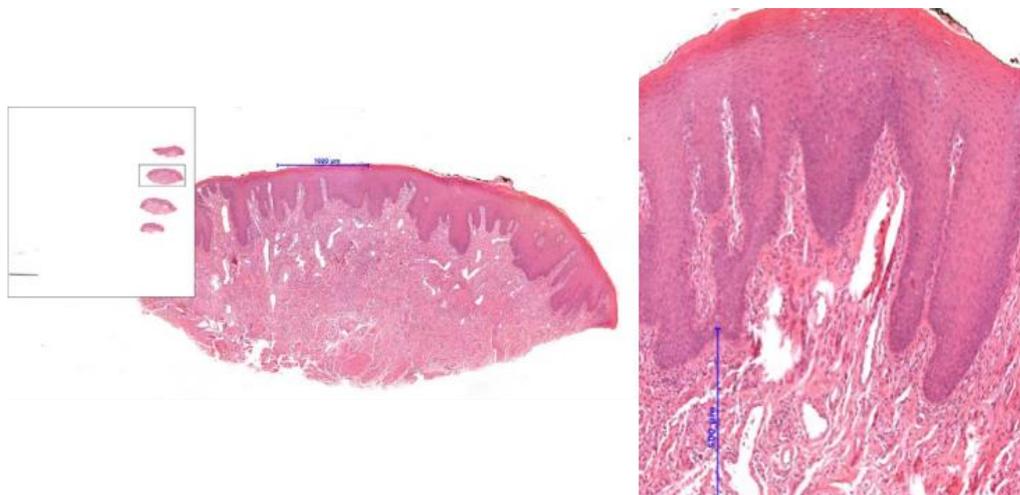


Figura 6 – Hiperplasia epitelial com displasia ligeira (coloração de hematoxilina -eosina (HE), x2; x10)

Relativamente às características arquitetônicas e citológicas, que permitem classificar a displasia como ligeira, é possível observar perda de polarização das células basais, aumento da hipercromasia nuclear, razão núcleo/citoplasma aumentada, figuras mitóticas confinadas à camada basal e parabasal (Figura 7). Na interface do epitélio com o estroma observa-se, também, infiltrado inflamatório linfoplasmacitário.

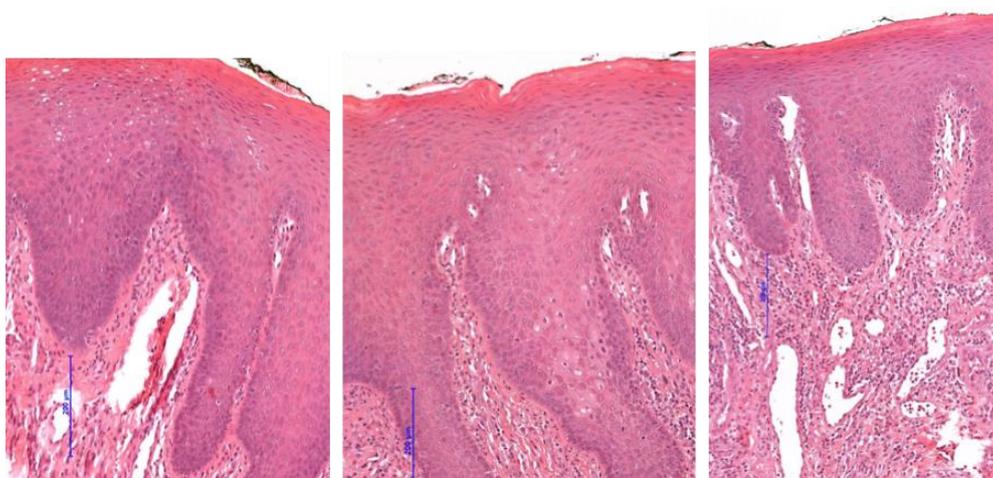


Figura 7 – Hiperplasia epitelial com displasia ligeira (duplicação da camada basal, perda de polarização basal, hipercromatismo, figuras mitóticas, aumento da razão núcleo /citoplasma, infiltrado inflamatório na interface do epitélio e estroma (coloração HE, x20)

Nos fragmentos estudados é possível observar ainda alguns grânulos de queratohialina, sugestivo da presença de alguns tipos vírus, nomeadamente *Papiloma Vírus Humano* (HPV) (Figura 8).

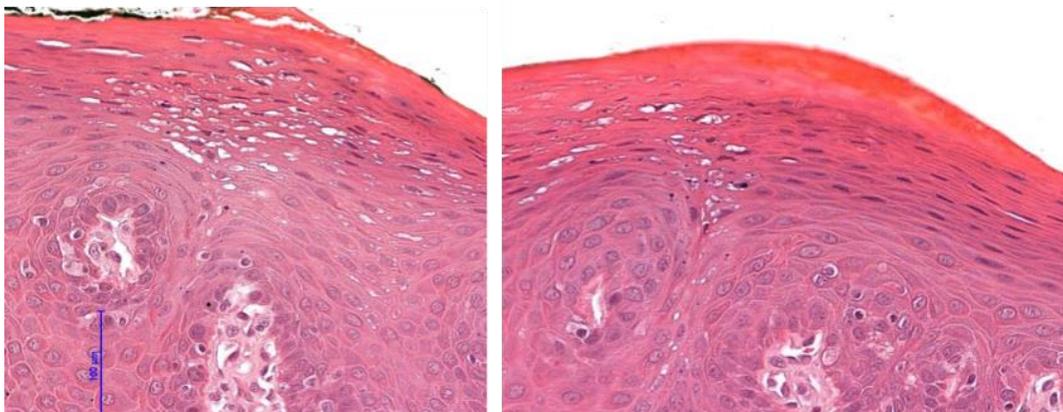


Figura 8 – Grânulos de queratohialina (coloração HE, x20)

Apesar da displasia oral epitelial ser ligeira, foi avaliada a expressão da proteína p16 por imunohistoquímica, cujo resultado obtido foi negativo, como expectável. Atualmente, a paciente continua em follow-up na clínica privada.

III. DISCUSSÃO

A anamnese, história médica, dentária, social e exame físico intraoral revelaram informações úteis para o estabelecimento do diagnóstico clínico inicial de leucoplasia.

A evolução clínica desta lesão potencialmente maligna é de certa forma indefinida, uma vez que apresenta alterações citopatológicas, que podem variar de hiperplasia até vários graus de displasia, podendo evoluir para carcinoma *in situ* e/ou carcinoma oral de células escamosas (Warnakulasuriya, 2020).

Neste caso clínico a paciente revelou não ser fumadora, como já referido anteriormente. O tabaco é o fator de risco mais frequentemente envolvido na leucoplasia oral. Embora se saiba que, uma lesão branca causada pelo tabagismo tem um menor risco de transformação maligna, do que uma lesão leucoplásica idiopática. Num fumador com leucoplasia oral, é necessário diferenciar entre uma estomatite nicotínica e uma verdadeira leucoplasia (Martorell-Calatayud *et al.*, 2009).

A paciente também não possuía hábitos alcoólicos, que eventualmente poderiam agir de forma sinérgica com outros fatores de risco. Também não se observou infecção por *Candida albicans*, cuja presença poderia afetar o prognóstico de leucoplasia estabelecida, levar ao espessamento do epitélio da mucosa oral e à conseqüente malignização, por produção de substâncias carcinogênicas, tais como nitrosaminas (Bueno e Carrard, 2015; Gili, Lezcano e Segovia, 2021).

No exame físico intraoral, foi evidente a irritação mecânica da cavidade oral por dentes lascados, traumas de mastigação, fatores retentivos de placa bacteriana, escassa higiene oral e falta de cuidados dentários, mordedura persistente. O polimento dentário e a instrução e motivação para a higiene oral foi realizada, e foi efetuada nova reavaliação após 4 semanas, revelando a persistência clínica da lesão. Os sintomas revelados foram compatíveis com os sintomas da cavidade oral, que podem acompanhar a leucoplasia, como por exemplo, alteração do paladar, ardência e prurido (Abidullah *et al.*, 2014; Parlatescu *et al.*, 2014).

Relativamente ao diagnóstico diferencial, foram excluídas outras lesões conhecidas, que poderiam promover placas esbranquiçadas compatíveis com leucoplasia na mucosa oral, como por exemplo, líquen plano não reticular, lesão liquenoide, leucoedema, nevo branco esponjoso, *morsicatio buccarum*, estomatite nicotínica, líquen plano oral, candidose, queimadura química, lúpus eritematoso. A leucoplasia oral, também deve ser diferenciada de queratose benigna no rebordo alveolar, caracterizada por uma placa esbranquiçada na região gengival do maxilar ou rebordo alveolar mandibular e, provavelmente, de origem traumática (Villa e Woo, 2017; Mohammed e Fairozekhan, 2022).

Uma vez verificada a presença de leucoplasia, é recomendada a eliminação dos fatores já mencionados, que se acredita estarem relacionados com o aparecimento desta lesão. Por vezes, ao eliminar tais fatores, as lesões podem reduzir ou regredir. Apesar de ser, frequentemente, um processo lento e por vezes incompleto, muitas leucoplasias melhoram apenas com estas medidas. De acordo com a literatura, entre 50-60% de leucoplasias desencadeadas pelo tabagismo desaparecem dentro de 6 a 12 meses, após cessação tabágica (Escribano-Bermejo *et al.*, 2009).

Dada a persistência clínica da lesão, planeou-se e realizou-se uma biópsia excisional e o estudo anatomopatológico, para confirmação do diagnóstico clínico. Neste caso, optou-se pela biópsia excisional, uma vez que o tamanho e a localização eram favoráveis.

O resultado anatomopatológico da biópsia revelou diversas alterações arquitetônicas e citológicas, como cristas epidérmicas alargadas e alongadas com acantose e papilomatose, hiperqueratose, perda de polarização da membrana basal, hipercromasia nuclear, razão núcleo/citoplasma aumentada, sendo estas alterações compatíveis com displasia ligeira. Assim, confirma-se o diagnóstico clínico de leucoplasia com displasia ligeira ou de baixo grau.

Foi também pesquisado o gene p16, por imunohistoquímica, e a sua expressão foi negativa, como expectável. A expressão da p16 é utilizado como marcador para displasia da mucosa oral e para a avaliação do risco de transformação maligna. É classificado como gene supressor tumoral e desempenha um papel na regulação do ciclo celular e na progressão do tumor. Uma das formas de silenciamento deste gene é a hipermetilação, inativando sua transcrição e contribuindo para o desenvolvimento tumoral. Dessa forma, a presença da proteína p16 expressa a possibilidade de existência de um tumor (Goitia-Durán *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2019).

Na avaliação histopatológica, foi também possível observar alguns grânulos de queratohialina, muitas vezes sugestivos da presença de alguns tipos vírus, nomeadamente do HPV. No entanto, não foi realizada a pesquisa de genótipos de HPV mais frequentes na cavidade oral, sendo a displasia discreta e os grânulos com pouca expressão.

As manifestações orais associadas ao HPV são descritas clinicamente como lesões papilomatosas e diagnosticadas histopatologicamente como papiloma, condiloma, verruga vulgar ou hiperplasia epitelial focal havendo, ainda, a associação com as lesões de leucoplasia, líquen plano e carcinoma oral (Ereira, Navarro e Robayo, 2021).

O HPV pode ser detetado em lesões benignas, potencialmente malignas, e malignas da cavidade oral. Entre as lesões orais benignas pode-se considerar o papiloma oral, a verruga vulgar oral, o condiloma acuminado oral, hiperplasia epitelial focal, a hiperplasia fibrosa, a hiperplasia papilar; entre as potencialmente malignas ou malignas incluem-se lesões produzidas pela ação do tabaco, queratose, queratoquisto odontogénico, ameloblastoma, líquen plano oral, leucoplasia pilosa, carcinoma espinocelular (Ereira, Navarro e Robayo, 2021).

Existem mais de 75 genótipos de HPV. O HPV-16 é o genótipo mais frequentemente detetado em leucoplasias, em cerca 40% dos casos, e no carcinoma oral das células escamosas, em cerca 33,3%. (Amagasa, Masashi e Uzawa, 2011; Ereira, Navarro e Robayo, 2021).

Seguiu-se um acompanhamento e monitorização da paciente até ao presente, com uma regularidade de 6 em 6 meses.

A monitorização contínua, com uma equipa multidisciplinar que garanta a atuação em diferentes áreas, como forma de prevenir a transformação maligna e o aparecimento de novas lesões, é recomendada (Borea e Montebugnoli, 2005; Villa e Sonis, 2018).

Quanto ao tratamento, não há consenso sobre o mais adequado para leucoplasia oral. Mediante o diagnóstico histopatológico que constate a leucoplasia oral, o clínico poderá decidir sobre o tratamento a aplicar. Quanto mais precoce for o diagnóstico, mais possibilidade haverá para intervir atempadamente, evitando a progressão para lesões malignas. Há duas modalidades de tratamento possíveis: o cirúrgico e o não-cirúrgico (Lombardo, 2010).

As opções terapêuticas cirúrgicas são mais invasivas e incluem a criocirurgia, a utilização de laser de dióxido de carbono (CO₂) ou a excisão cirúrgica convencional (Escribano-Bermejo *et al.*, 2009).

Num estudo de Natekar *et al.* (2017), foram comparadas as modalidades de criocirurgia, laser de dióxido de carbono e de CO₂ no tratamento da leucoplasia oral. Embora as três opções terapêuticas sejam eficazes e necessitem de uma utilização mínima de anestesia local, os parâmetros utilizados para avaliar os casos foram dor, edema e formação de exsudado. De acordo com a literatura, os tratamentos com laser provocam, de facto, dor e edema mínimo pós-operatório, por selagem de pequenos vasos linfáticos e redução dos danos no tecido circundante. Em termos de cicatrização da ferida operatória, não parece haver muita diferença na taxa de reparação no final da segunda semana. Contudo, no grupo de criocirurgia houve uma ausência total de hemorragia e houve formação de cicatrizes, que desapareceram ao fim de 6 meses; enquanto, nos grupos de cirurgia a laser foram evidentes tendências clinicamente baixas de sangramento e ausência de cicatrizes, devido à redução do número de miofibroblastos e, conseqüentemente menor contração do tecido, mesmo em casos de grande área de ablação (Goharkhay *et al.*, 1999). O resultado do laser CO₂ e do laser de dióxido de carbono exibiram parâmetros clínicos significativamente melhores, quando comparados com a criocirurgia no que diz respeito à dor, infeção e formação de cicatrizes. Entre os tratamentos com laser, em termos de dor, o laser de dióxido de carbono provou ser mais eficaz do que o tratamento com laser de CO₂, por à sua excelente capacidade de coagulação (Natekar *et al.*, 2017).

O consenso generalizado, se possível, é o de excisar com laser qualquer leucoplasia oral, independentemente da presença ou não de displasia, mas não se sabe se tal remoção impede, realmente, o possível desenvolvimento de carcinoma oral espinocelular (Ramos *et al.*, 2017).

A partir da leucoplasia oral, os casos de recidiva são raros nos locais tratados cirurgicamente, e geralmente ocorrem quando: a excisão da lesão não tem margem de segurança apropriada; há existência de múltiplas leucoplasias cirurgicamente não removidas na totalidade; ambiente oral desfavorável não é modificado, apesar de ser o principal fator de risco da lesão.

A terapêutica não-cirúrgica consiste na terapia fotodinâmica (com recurso a fotossensibilizadores atóxicos e seletivos) ou na administração de agentes farmacológicos (tópicos ou sistêmicos), também denominados de quimioprevenção, que são: compostos retinoides e carotenos (suplementos antioxidantes); antibiótico *Bleomycin*; retinoides sintéticos (derivados da vitamina A, como o retinol, fenretinida, e ácido 13-cis-retinóico, pouco recomendável devido aos efeitos colaterais); inibidores da cicloxigenase; inibidor Bowman-Birk; extrato de chá verde; betacaroteno presente nos vegetais verde- escuros (espinafre) ou alaranjados (cenoura) e frutas como manga, mamão e laranja. A terapia fotodinâmica e a quimioprevenção, surgem como alternativas de baixo risco ao procedimento cirúrgico convencional que, geralmente, apresenta baixas taxas de sucesso e também não é suficiente para impedir a transformação maligna. Tal modalidade é indicada para pacientes com estado de saúde geral desfavorável, com múltiplas lesões ou quando a lesão envolve estruturas importantes, como ductos de glândulas salivares maiores (Lombardo, 2010; Lombardo *et al.*, 2018). Apesar de, nos últimos anos, terem sido realizados diversos estudos para testar a eficácia de agentes quimiopreventivos, revisões sistemáticas de ensaios clínicos, não encontraram diferenças estatisticamente significativas na comparação da eficácia desses agentes avaliados, em comparação ao placebo. Alguns efeitos benéficos temporários foram descritos, mas ainda não existe nenhuma terapêutica medicamentosa que tenha causado remissão prolongada, sem recidiva e que tenha mostrado superioridade em relação ao placebo. Portanto, são necessários ensaios clínicos com maior tempo de acompanhamento e a investigação de novos agentes quimiopreventivos (Lodi *et al.*, 2006; Lombardo *et al.*, 2018).

Adicionalmente, um tipo de terapia não invasiva, que ganhou aceitação para o tratamento da leucoplasia e outras lesões pré-malignas é o laser de baixo nível (LLLT). O LLLT oferece alguns benefícios no controlo do processo inflamatório, com efeitos bio estimulantes nos tecidos da mucosa oral e na redução do apoio farmacológico pós-cirúrgico. O efeito anti-

inflamatório do LLLT poderia ser devido a um aumento da atividade fagocitária, ao aumento do número e diâmetro dos vasos linfáticos, à diminuição da permeabilidade dos vasos sanguíneos, e à restauração da circulação micro capilar, normalizando a permeabilidade das paredes vasculares e diminuindo o edema (Kazancioglu e Erisen, 2015).

O principal objetivo do tratamento é prevenir a transformação maligna da leucoplasia e a sua recidiva. Como existe um alto grau de incerteza na progressão da lesão para a transformação maligna, o risco de um sobretratamento (situações de indivíduos a receber tratamento para leucoplasias que não se transformariam em lesões malignas), e o risco de um subtratamento (leucoplasias clinicamente inocentes, mas com potencial de transformação maligna) existem, competindo ao Médico Dentista, com a concordância do doente, a decisão final.

IV. CONCLUSÃO

Os Médicos Dentistas devem ser capazes e ser sensíveis à identificação e reconhecimento precoce de manifestações orais, compatíveis com lesões potencialmente malignas, sendo, muitas vezes, assintomáticas e detetadas, ocasionalmente, em consultas de rotina. Para um diagnóstico confiável de leucoplasia oral, o aparecimento de uma lesão branca na mucosa oral não é suficiente, por isso torna-se necessário realizar um diagnóstico diferencial.

A partir do momento em que a leucoplasia oral é diagnosticada clinicamente, é fundamental que o Médico Dentista identifique, elimine e corrija, se possível, os fatores de risco relacionados com a lesão, evitando sequelas maiores. Contudo, é sempre aconselhável a confirmação da lesão por exame anatomopatológico, para efetuar o tratamento mais pertinente ao caso.

Não há evidência sobre o tratamento mais adequado para prevenir o possível desenvolvimento de carcinoma oral espinocelular. O tratamento da leucoplasia oral depende da sua classificação e deverá ter um follow-up e monitorização continua para evitar reaparecimento de novas lesões. Os tratamentos não-cirúrgicos disponíveis atualmente parecem ter menor eficácia, uma vez que, não conseguem eliminar, na maioria das vezes, a recidiva da lesão. Dessa forma, a excisão cirúrgica convencional continua a ser o tratamento de eleição, com uma comunicação aberta entre os membros de uma equipa multidisciplinar, que educam o doente, bem como, implementam planos preventivos para a monitorização da saúde oral.

V. BIBLIOGRAFIA

Abidullah, M., *et al.* (2014). Leukoplakia - review of a potentially malignant disorder. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(8), pp. 1-4.

Aguirre-Urizar, J. M., Mendonza, I. L. I. D., e Warnakulasuriya, S. (2021). Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years, in: Oral Diseases. *Wiley Online Library*, 27(8), pp. 1881-1895. [Em linha]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13810>. [Consultado em: 13/06/2022].

Amagasa, T., Yamashiro, M., e Uzawa, N. (2011). Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *International Journal of Clinical Oncology*, 16(1), pp. 5-14.

Borea G., e Montebugnoli L. (2005). Malattie Odontostomatologiche. *Edizioni Martina Bologna*, pp. 60-75.

Boy, S. (2012). Leukoplakia and erythroplakia of the oral mucosa - a brief overview. *Journal of the South African Dental Association*, 67(10), pp. 558-560.

Bueno, C. C., e Carrard, V. C. (2015). Avaliação da presença de *Candida albicans* em leucoplasias bucais e sua relação com proliferação celular. *Salão de Iniciação Científica Pro-reitoria de Pesquisa UFRGS*.

Carnelio, S., *et al.* (2011). A brief review of common oral premalignant lesions with emphasis on their management and cancer prevention. *The Indian Journal of Surgery*, 73(4), pp. 256-261.

Constantino, G. D. T. L., e Miziara, I. D. (2008). Lesões de Cavidade Oral. *Medicinanet*. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1271/lesoes_de_cavidade_oral.htm [Consultado em 12/06/2022].

Cruz, M. C. F. N., *et al.* (2009). Lesões brancas da cavidade oral - uma abordagem estomatológica. *Revista Da Faculdade De Odontologia De Porto Alegre*.

Ereira, A. T., Navarro, A. F. R., e Robayo, D. A. G. (2021) Human papillomavirus, Epstein-Barr virus, and *Candida albicans* co-infection in oral leukoplakia with different degrees of dysplasia. *Clinical and Experimental Dental Research*, 7(5), pp. 914–923.

Escribano-Bermejo M., *et al.* (2009). Leucoplasia oral: Conceptos actuales. *Avanços Odontoestomatologica*, 25(2), pp. 83-97.

Gili, M. A., Lezcano, M. R., e Segovia S. M. (2021). Producción de nitrosaminas por *Candida albicans* y su relación con lesiones de la cavidad oral. Revisión de la literatura. *Revistas de investigación UNMSM*.

Goharkhay, K., *et al.* (1999). Effects on oral soft tissue produced by a diode laser in vitro, *Lasers Surgery Medicine*, 5(25), pp. 401–406.

Goitia-Durán, M. B., *et al.* (2000). Expression of p53, p16 and Ki67 proteins in ductal adenocarcinoma of the pancreatic head and their relation with survival and cell differentiation, *Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein*, 8(4) [Em linha]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010AO1655>. [Consultado em: 13/06/2022].

International Agency for Research on Cancer. (2022). *WHO Classification of Tumours Online*. Disponível em: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>. [Consultado em: 27/05/22].

Kazancioglu, H. O., e Erisen, M. (2015). Comparison of Low-Level Laser Therapy versus Ozone Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus. *Annals of Dermatology*, 27(5), pp. 485-491.

Lodi, G. *et al.* (2006) Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Lombardo, E. (2010). Leucoplasia oral: epidemiologia, aspectos clínicos, microscópicos e conduta. Trabalho de Conclusão de Curso. *Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre*, 9(1), pp. 88-93.

Lombardo, E. M., *et al.* (2018). Leucoplasia Bucal: Considerações a Respeito do Tratamento e do Prognóstico. *Revista Faculdade Odontologia Porto Alegre*, 59(1), pp. 34-41.

Martorell-Calatayud, A. (2009). A Oral Leukoplakia: Clinical, Histopathologic, and Molecular Features and Therapeutic Approach. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 100(8), pp. 600-669.

Mohammed, F., e Fairozekhan, A. T. (2022). *Oral Leukoplakia*. StatPearls. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442013/>. [Consultado em 01/06/2022].

Natekar, M., *et al.* (2017). A comparative evaluation: Oral leukoplakia surgical management using diode laser, CO2 laser, and cryosurgery. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(6), p. 779.

Palmerín-Donoso, A., Cantero-Macedo, A. M., e Teiero-Mas, M. (2019). Oral leukoplakia. *Elsevier Atencion Primaria*, 52(1), pp. 59-60. [Em linha]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6938989/pdf/main.pdf>. [Consultado em: 12/06/2022].

Parlatescu, I., *et al.* (2014). Oral leukoplakia—An update. *Maedica*, 9(1), p. 88.

Ramos, R. T., *et al.* (2017). Leucoplasia Oral: conceitos e repercussões clínicas. *Revista Brasileira de Odontologia*, 74(1), pp. 51-55.

Rodrigues, T. L. C., *et al.* (2000). Leucoplasias bucais: relação clínico-histopatológica. *Pesquisa Odontológica Brasileira*, 14(4), pp. 357-361.

Santos, L. L., e Teixeira, L. M. (2021). *Oncologia Oral*. 2. ed. Lisboa: Lidel, pp 27-38.

Speight, P. M., Khurram, S. A., e Kujan, O. (2018). Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral and Maxillofacial Pathology*, 125(6), pp. 612-627.

Van der Waal, I. (2019). Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology. *VU University Medical Center//Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA), Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Oral Pathology*, 24(6), pp. 799-803.

Villa, A., e Woo, S. B. (2017). Leukoplakia-A diagnostic and management algorithm. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75, pp. 723–734.

Villa, A., e Sonis, S. (2018). Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Wiley Oral Disease*, 24, pp. 179-183.

Warnakulasuriya, S., *et al.* (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal Oral Pathology Medicine*, 36(10), pp. 575-80.

Warnakulasuriya, S. (2018). Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03>. [Consultado em: 11/06/2022].

Warnakulasuriya, S. (2020). Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncology*, 102, 104550.

Yang, L. Q., *et al.* (2019). Human papillomavirus genotypes and p16 expression in oral leukoplakia and squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical e Experimental Pathology*, 12(3), pp. 1022-1028.

VI. ANEXOS

Anexo 1 – Consentimento informado:



DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Maria Rosa Santos de Sousa Freire (nome completo), compreendi a explicação que me foi fornecida, por escrito e verbalmente, acerca da publicação do meu caso clínico, incluindo fotografias, sob a forma de artigo científico numa revista médica, salvaguardando sempre a minha identificação. Foi-me dada a oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias e, para todas, obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinquia, a informação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de decidir livremente aceitar ou recusar a todo o tempo a minha participação na publicação científica. Sei que posso abandonar a mesma e que não terei que suportar qualquer penalização, nem quaisquer despesas pela participação neste estudo.

Foi-me dado todo o tempo de que necessitei para refletir sobre esta proposta de participação.

Nestas circunstâncias, consinto a minha participação nesta publicação científica, tal como me foi apresentado pela médica dentista Otília Adelina Pereira Lopes (OMD 04771), sabendo que a minha confidencialidade se encontra assegurada.

Mais autorizo que os dados deste caso clínico sejam utilizados para este e outros trabalhos científicos, desde que irreversivelmente anonimizados.

Data: 21/12/2021

Assinatura do paciente:

Maria Rosa Santos de Sousa Freire

Anexo 2 – Parecer positivo da Comissão de Ética da Universidade Fernando Pessoa:



Universidade Fernando Pessoa

Exma. Senhora
Prof. Doutora Sandra Gavinha
Diretora da FCS

Nº	Data
FCS/MED – 273/22	22 de Março de 2022

Exma. Senhora Professor Doutora,

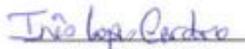
A Comissão de Ética analisou o projeto de investigação apresentado por Anna Paola D'Urso, intitulado, "Leucoplasia com displasia- Caso Clínico", a realizar no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Dentária.

O projeto é interessante e traz um contributo importante para a ciência em termos de conhecimento da doença em causa e do seu tratamento. Este estudo de caso tem como principal objetivo aprofundar os aspetos epidemiológicos, clínicos, patológicos e microscópicos da leucoplasia displásica com um caso clínico detalhadamente diagnosticado como leucoplasia displásica.

Tendo sido apresentados os documentos necessários que visam garantir a confidencialidade dos dados recolhidos e o consentimento informado por parte da paciente, a Comissão de Ética considera nada haver a opor quanto à realização deste projeto.

Com os melhores cumprimentos.

A Presidente da
Comissão de Ética da UFP


Inês Lopes Cardoso



Fundação Ensino e Cultura "Fernando Pessoa"

NPC 142 957 682 - Reg. Comercial nº 26 Conservatória do Registo Comercial do Porto

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA (REITORIA) | FACULDADE DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS | FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS E SOCIAIS
Praça 1 de Abril, 149 - 4200-004 Porto - Portugal - T. +351 22 567 1300 - www.ufp.pt - geral@fundacaofernandopessoa.pt

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE | Rua Centro da Maia, 296 - 4500-188 Porto - Portugal - T. +351 22 567 4638

ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE FERNANDO PESSOA
Rua Barbo Maia, 134 - 4200-253 Porto - Portugal
T. +351 22 529 6371 - geral@ess.fernandopessoa.pt