



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

GABRIELA APARECIDA DOS REIS

**Transformação Maligna de Desordens Potencialmente
Malignas**

LONDRINA
2021

GABRIELA APARECIDA DOS REIS

**Transformação Maligna de Desordens Potencialmente
Malignas**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado ao curso de Odontologia da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do Título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Augusto Ito

Londrina

2021

Londrina

Autorizo a reprodução e divulgação total deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Universidade Estadual de Londrina

Reis, Gabriela Aparecida dos, 1998-
Transformação Maligna de Desordens Potencialmente Malignas / Gabriela
Aparecida dos Reis. 2021.

n. de f. : 37; il. color.; 30 cm

Orientador: Prof. Dr. Fábio Augusto Ito.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) – Universidade Estadual de Londrina,
Curso de Odontologia, 2021.

1. Desordens Potencialmente Malignas Oraís.
2. Transformação Maligna.
3. Câncer Bucal.

GABRIELA APARECIDA DOS REIS

Transformação Maligna de Desordens Potencialmente Malignas

Trabalho de Conclusão de Curso

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Fábio Augusto Ito
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Ademar Takahama Junior
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 28 de abril de 2021.

Dedico este trabalho, assim como toda minha vida, a Deus, meu pai, que plantou em mim o sonho de ser Cirurgiã-Dentista e me permitiu realizá-lo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais José Carlos e Célia, que me deram vida, amor e todo o suporte, sem medir esforços, para que eu pudesse me dedicar à faculdade.

Aos meus irmãos Isabela e Miguel, que são meus companheiros e sempre acreditaram no meu potencial.

Ao meu namorado Rodrigo de Lima que esteve comigo durante todo esse processo, me apoiando e me ajudando, com muito amor e paciência.

Às minhas amigas Bruna Carolina, Cibele Barbosa, Helouise Laffayett, Marcela Martins e Vitória Iaros que foram como uma família para mim nesses anos de faculdade, e que espero tê-las por toda minha vida.

Em especial à minha dupla, Cibele Barbosa, que é uma inspiração para mim, e foi minha companheira por todos esses anos, nas dificuldades e nas conquistas, dividindo comigo as melhores risadas, a quem desejo muito sucesso na carreira.

À Universidade Estadual de Londrina e ao Curso de Odontologia que forneceram todo o suporte necessário e adequado para minha formação.

A todos os professores que me capacitaram compartilhando seus conhecimentos.

Ao meu Orientador Professor Doutor Fábio Augusto Ito, que aceitou me acompanhar no processo de elaboração deste trabalho, me direcionando, instruindo e capacitando, com admirável profissionalismo e paciência.

Ao Professor Doutor Ademar Takahama Junior por aceitar ser banca deste trabalho, dedicando seu tempo e conhecimento, e sobretudo por ser um exemplo de ser humano e profissionalismo.

Á todos os funcionários da COU que sempre trabalharam com um sorriso no rosto, e estiveram dispostos a ajudar no que fosse preciso.

“É melhor estar parado olhando para a direção certa, do que correndo para a direção errada”.

Napoleon Hill

REIS, Gabriela Aparecida dos; ITO, Fábio Augusto. **Transformação Maligna de Desordens Potencialmente Malignas**. 2021. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2021.

RESUMO

Desordens Potencialmente Malignas se refere a qualquer anormalidade da mucosa oral associada a um risco estatisticamente aumentado de desenvolver câncer oral. O surgimento de um Carcinoma de Células Escamosas pode ocorrer em pacientes que possuem Desordens Potencialmente Malignas Oraís, este fenômeno é denominado como Transformação Maligna. Leucoplasia, Eritroplasia, Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP), Fibrose Submucosa Oral, Lesões Palatais em Fumantes Reversos, Líquen Plano Oral, Lúpus Eritematoso, Disqueratose Congênita, Queilite Actínica, Lesões Líquenóides Oraís e Lesões Oraís da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro são as desordens associadas ao risco aumentado de malignização. O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a transformação maligna das Desordens Potencialmente Malignas Oraís e a apresentação de um caso clínico. A conduta do Cirurgião-dentista pode melhorar o prognóstico nos casos de transformação maligna. Fazendo o diagnóstico correto e acompanhamento periódico de pacientes com Desordens Potencialmente Malignas Oraís, torna-se possível a descoberta de Câncer de boca em estágio inicial, e aumenta as chances de sucesso do tratamento.

Palavras-chave: Desordens Potencialmente Malignas. Transformação Maligna. Câncer Bucal.

REIS, Gabriela Aparecida dos; ITO, Fábio Augusto. **Malignant Transformation of Potentially Malignant Disorders**. 2021. 37 f. Course Conclusion Paper (Graduation in Dentistry) - State University of Londrina, Londrina. 2021.

ABSTRACT

Potentially Malignant Disorders refers to any abnormality of the oral mucosa associated with a statistically increased risk of developing oral cancer. The appearance of a Squamous Cell Carcinoma can occur in patients who have Potentially Malignant Oral Disorders, this phenomenon is called Malignant Transformation. Leukoplakia, Erythroplasia, Proliferative Verrucous Leukoplakia (LVP), Oral Submucosal Fibrosis, Palatal Lesions in Reverse Smokers, Oral Lichen Planus, Lupus Erythematosus, Congenital Dyskeratosis, Actinic Cheilitis, Oral Lichenoid Lesions, and Oral Odorous Lesions of the Orderly Risk of Oral Cancer. The aim of this work is to conduct a literature review on the malignant transformation of Potentially Malignant Oral Disorders and the presentation of a clinical case. A conduct by the dental surgeon can improve the prognosis in cases of malignant transformation. By making the correct diagnosis and periodic follow-up of patients with Potentially Malignant Oral Disorders, it is possible to discover oral cancer at an early stage, and it increases according to the chances of successful treatment.

Keywords: Potentially Malignant Disorders. Malignant transformation. Oral Cancer.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 Desordens Potencialmente Malignas Orais	12
2.2 Leucoplasia	13
2.3 Eritroplasia.....	15
2.4 Leucoplasia Verrucosa Proliferativa	15
2.5 Fibrose Submucosa Oral	16
2.6 Lesão Palatal em Fumantes Reversos	17
2.7 Liquen Plano Oral	18
2.8 Lúpus Eritematoso	19
2.9 Disqueratose Congênita	19
2.10 Queilite Actínica	20
2.11 Lesões Liquenóides Orais.....	21
2.12 Lesões Orais da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro	21
2.13 Desordens Potencialmente Malignas Orais com evidências limitadas ou insuficientes	22
2.13.1 Epidermólise Bolhosa.....	22
2.13.2 Candidose Hiperplásia Crônica	23
2.13.3 Hiperplasia Verrucosa Exofítica	23
2.14 Transformação Maligna.....	23
3 CASO CLÍNICO.....	25
4 DISCUSSÃO	28
5 CONCLUSÕES	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1 INTRODUÇÃO

Desordens Potencialmente Malignas Orais é a denominação de lesões com alterações morfológicas que podem ter um potencial aumentado para transformação maligna. Na cavidade bucal, a presença de desordens potencialmente malignas indica o risco de malignidade futura em qualquer região da mucosa bucal, inclusive nas regiões de aparência clínica normal (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007). A definição mais recente de Desordens Potencialmente Malignas Orais foi estabelecida como “qualquer anormalidade da mucosa oral associada a um risco estatisticamente aumentado de desenvolver câncer oral” (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020).

A classificação mais recente de Desordens Orais Potencialmente Malignas inclui Leucoplasia, Eritroplasia, Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP), Fibrose Submucosa Oral, Lesões Palatais em Fumantes Reversos, Líquen Plano Oral, Lúpus Eritematoso, Disqueratose Congênita, Queilite Actínica, Lesões Líquenóides Orais e Lesões Orais da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. A Epidermólise Bolhosa foi removida da classificação de Desordens Orais Potencialmente Malignas por apresentar evidências limitadas de seu potencial maligno para lesões orais, Candidose Hiperplásia Crônica e Hiperplasia Verrucosa Exofítica apresentam evidências insuficientes para entrarem na classificação (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020).

O risco de transformação maligna das Desordens Potencialmente Malignas Orais varia de acordo com os diversos fatores relacionados ao paciente ou à lesão, estes fatores incluem o sexo do paciente, a localização da lesão, o tipo da lesão, hábitos de fumar ou consumir bebidas alcoólicas, e a presença de displasia epitelial no exame histológico. Pacientes do sexo feminino, com mais de 50 anos, não fumantes, com lesões vermelhas puras ou salpicadas, de textura não homogênea, localizadas em língua ou assoalho bucal, de tamanho maior que 200mm² e que apresentam displasia severa no exame histológico possuem risco aumentado de progressão maligna (SPEIGHT; KHURRAM; KUJAN, 2018).

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a transformação maligna das Desordens Potencialmente Malignas Orais e a apresentação de um caso clínico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Desordens Potencialmente Malignas Orais

A prevalência das Desordens Potencialmente Malignas Orais varia entre diferentes populações do mundo. Em uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Mello *et al.* (2018), a prevalência global foi de 4,47%, variando de 0,11% na população Norte Americana até 10,54% na população Asiática. Neste estudo a Fibrose Submucosa Oral foi a lesão mais prevalente (4,96%), e os homens foram os mais acometidos (59,99%).

Em um estudo transversal realizado em Indore, Madhya Pradesh, Índia, avaliando 1.241 pacientes, a prevalência foi de 13,7%, a lesão mais comum foi a Fibrose Submucosa Oral (8,06%), e os homens apresentaram prevalência significativamente maior (17,4%) que as mulheres (9,6%) (KUMAR, *et al.*, 2015).

No Brasil, um estudo que analisou 684 casos de Desordens Potencialmente Malignas Orais diagnosticados, revelou que 82% dessas lesões eram Leucoplasia, e a maioria delas acometeu pacientes do sexo feminino (57,3%) (PIRES *et al.*, 2020).

Em relação aos fatores de risco que podem causar as Desordens Potencialmente Malignas Orais, vários trabalhos citam o Tabaco e o Álcool como os principais fatores etiológicos conhecidos (GOODSON *et al.*, 2015; PORTER *et al.*, 2018; WETZEL; WOLLENBERG, 2020). No entanto, esse conceito só se aplica para Leucoplasia e Eritroplasia, porque as outras Desordens possuem fatores de risco específicos ou até desconhecidos para seu surgimento, como é o caso da Leucoplasia Verrucosa Proliferativa que não tem causa definida (CAPELLA *et al.*, 2017), Fibrose Submucosa Oral que é causada pelo hábito de mascar noz de areca (SUDARSHAN *et al.*, 2012), Lesão Palatal em Fumantes Reversos que é causada pelo hábito de fumar com a parte acesa dentro da boca (GÓMEZ *et al.*, 2008), Líquen Plano Oral e Lúpus Eritematoso que são doenças autoimunes (Canto *et al.*, 2010; MOK; LAU, 2003), a Disqueratose Congênita que é uma doença hereditária (HANDLEY;

MCCAUL; OGDEN, 2006), a Queilite Actínica que é causada pela exposição excessiva aos raios ultravioleta (de AZEVEDO, 2020), Lesões Liquenoides Orais são causadas por resposta imunológica frente à restaurações dentárias ou induzidas por medicamentos (AL-HASHIMI *et al.*, 2007; MCPARLAND, WARNAKULASURIYA, 2012), e Lesões Orais da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro que é uma doença autoimune iatrogênica, ocorre em pacientes que receberam transplante de células-tronco (ELAD *et al.*, 2019).

2.2 Leucoplasia

A Leucoplasia é definida como placas brancas de risco questionável tendo excluídas outras doenças ou distúrbios conhecidos que não trazem risco aumentado de câncer (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007).

As lesões e condições que devem ser excluídas com base nas características clínicas antes de se considerar um diagnóstico clínico de Leucoplasia são: Nevo Branco Esponjoso, Queratose Friccional, Morsicatio Buccarum, Lesão Química, Líquen Plano Oral, Candidose Pseudomembranosa Aguda, Candidose Crônica Hiperplásica, Leucoedema, Grânulos de Fordyce, Enxerto de pele, Leucoplasia Pilosa Oral, Estomatite Nicotínica e Estomatite Urêmica (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020).

Geralmente a Leucoplasia acomete com mais frequência pacientes do sexo masculino, entre a quinta e a sétima décadas de vida. A localização mais comum é o rebordo alveolar (MARTÍNEZ, 2020).

A Leucoplasia pode se manifestar como lesão única localizada, múltipla, ou uma lesão difusa acometendo várias regiões. A aparência clínica pode variar, se apresentando como áreas maculares, lisas, translúcidas, levemente esbranquiçadas, ou placas nitidamente brancas espessas, elevadas, com superfície rugosa ou fissurada. Geralmente é assintomática, porém em alguns casos causa uma leve queimação (MARTÍNEZ-SAHUQUILLO MÁRQUEZ *et al.*, 2008). A Leucoplasia pode ser classificada como Leucoplasia homogênea, que é a forma mais prevalente, quando são lesões predominantemente brancas, uniforme, planas, com superfície lisa, craquelada, ondulada ou enrugada, e em não homogênea quando sua superfície é irregular, nodular ou exofítica, podendo ser predominantemente branca ou branca e

vermelha, esse tipo geralmente causa queimação, e inclui a Eritroleucoplasia, Leucoplasia Nodular e Leucoplasia Exofítica (ESCRIBANO-BERMEJO, 2009).

Kalavrezos e Scully (2015), relatam que em um período de 10 anos, de 3 a 30% das Leucoplasias sofrem transformação maligna, geralmente as Leucoplasias homogêneas tem taxa de transformação maligna menor e as não homogêneas tem maior probabilidade se sofrer transformação maligna.

Eritroleucoplasia é uma variante não homogênea da Leucoplasia, também conhecida como Leucoplasia Salpicada, contém partes vermelhas e brancas na mesma lesão (WARNAKULASURIYA, 2018).

Alguns estudos têm mostrado que a Eritroleucoplasia é uma lesão de baixa incidência, pode ocorrer em qualquer região da mucosa oral, não apresenta predileção por nenhum sexo, porém tem taxa de transformação maligna significativamente maior do que as outras Desordens Potencialmente Malignas Orais (SILVEIRA *et al.*, 2009; MAIA *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado por Chiang *et al.* (2020), que analisou 555 pacientes, 33 deles foram diagnosticados com Leucoplasia não homogênea, e destes 21,2% apresentaram displasia epitelial, sendo a taxa de transformação maligna dessas lesões de 12,1%.

O diagnóstico clínico provisório de Leucoplasia é feito pela exclusão da possibilidade de ser outras lesões brancas, através da raspagem da mucosa e verificação da ausência de trauma local. A biópsia da placa branca deve ser realizada para excluir outras lesões e para avaliar a presença de displasia epitelial (WARNAKULASURIYA, 2018).

O tratamento para Leucoplasia pode ser conservador através de observação, quimioprevenção, ou invasivo como é o caso da excisão cirúrgica, o que define a escolha do tratamento são os fatores relacionados à idade, sexo e hábitos do paciente e ao tamanho e localização da lesão por exemplo (AWADALLAH *et al.*, 2018).

O tratamento cirúrgico remove a lesão utilizando bisturi, laser de CO₂ ou criocirurgia com nitrogênio líquido. Enquanto o tratamento não cirúrgico é feito com a administração de fármacos como retinóides, beta-caroteno, bleomicina e terapia fotodinâmica. A excisão cirúrgica apresenta maior eficácia, mas não previne sua recorrência ou possível transformação maligna (LOMBARDO *et al.*, 2018).

2.3 Eritroplasia

Eritroplasia é definida como uma mancha vermelha ardente que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença definível (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007).

A prevalência varia entre 0,02 e 0,83% (REICHART; PHILIPSEN, 2005), geralmente essas lesões são localizadas em assoalho da boca e palato mole, e acomete com mais frequência pessoas de meia idade ou idosos (YARDIMCI *et al.*, 2014).

As Eritroplasias se apresentam como mancha única vermelha, bem definida, de contorno irregular e superfície vermelho-brilhante aveludada, normalmente localizada em palato mole (WARNAKULASURIYA, 2018).

Para fechar o diagnóstico de Eritroplasia, uma biópsia deve ser realizada, para descartar outras lesões orais de aparência clínica semelhantes (WETZEL; WOLLENBERG, 2020).

Embora seja uma lesão rara, sua taxa de transformação maligna é maior do que das outras Desordens Potencialmente Malignas Oraais (WETZEL; WOLLENBERG, 2020). Em uma revisão realizada por Villa, Villa e Abati (2011) a taxa de lesões eritroplásicas que sofreram transformação maligna variou de 14% a 66%.

O acompanhamento clínico e a realização de biópsias incisionais periódicas é uma conduta indicada para pacientes com Eritroplasia. A excisão cirúrgica, uso tópico de ácido retinóico associado ao uso sistêmico de betacarotenos, terapia fotodinâmica com metil aminolevulinato e criocirurgia ou vaporização com laser de dióxido de carbono também são opções de tratamento para Eritroplasia (HOSNI *et al.*, 2009).

2.4 Leucoplasia Verrucosa Proliferativa

Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP) é uma desordem progressiva, persistente e irreversível caracterizada pela presença de múltiplas leucoplasias que frequentemente se tornam verrucosas (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020). A LVP recebe esse nome por ser um dos subtipos de Leucoplasia não-homogênea que apresenta crescimento lento, exofítico e se espalha pela mucosa bucal afetando várias

regiões, tornando-se multifocal, sua superfície irregular se assemelha a verrugas (HANSEN *et al.*, 1985; WARNAKULASURIYA, 2020). Segundo Wetzel e Wollenberg (2020), apesar de ser rara é uma lesão de alto risco. Geralmente ocorre em pessoas do sexo feminino, com mais de 60 anos, aparentemente não tem relação com o hábito de fumar, porém também pode ocorrer em fumantes (MUNDE; KARLE, 2016).

A aparência clínica da LVP pode sofrer alterações ao longo do tempo, no início pode se apresentar como uma mancha branca de superfície lisa, e com o passar do tempo torna-se multifocal, a superfície passa a ser verrucosa, papilomatosa ou exofítica (LANEL; JÚNIOR, 2012).

Cerero-Lapiedra *et al.* (2010) sugeriram um conjunto de critérios para a realização do diagnóstico da LVP, composto por cinco critérios maiores e quatro critérios menores. De acordo com essa classificação, o diagnóstico de LVP é feito quando da presença de três critérios maiores, ou dois critérios maiores e dois menores (VILLA *et al.*, 2018).

Uma das características da LVP é possuir altas taxas de transformação maligna, geralmente com índices superiores a 70% (MUNDE; KARLE, 2016). Villa *et al.* (2018) realizaram uma pesquisa com pacientes diagnosticados com LVP em três centros médicos, onde obtiveram um total de 42 pacientes, dos quais 71% sofreram transformação maligna num tempo médio de 37 meses.

Uma análise retrospectiva de 20 anos, realizada para avaliar a transformação maligna da Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, obteve o resultado de aproximadamente 50% das lesões que evoluíram para malignidade (UPADHYAYA *et al.*, 2018).

Borgna *et al.* (2017) acompanharam 48 pacientes com Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, destes, 48% sofreram transformação maligna em 23,4 meses.

A cirurgia e ablação a laser são as tentativas de tratamento mais utilizadas, porém nenhuma apresenta sucesso devido à alta taxa de recorrência das lesões, em torno de 85% (CAPELLA *et al.*, 2017).

2.5 Fibrose Submucosa Oral

Fibrose Submucosa Oral é uma doença crônica e insidiosa que afeta a mucosa oral, resultando inicialmente na perda de fibroelasticidade da lâmina própria e, à

medida que a doença avança, resulta em fibrose da lâmina própria e da submucosa da cavidade oral, juntamente com atrofia epitelial (KERR *et al.*, 2011; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020).

Mello *et al.* (2018) em sua revisão sistemática e meta-análise observaram que a prevalência de Fibrose submucosa oral foi de 4,9%.

Essa lesão pode afetar qualquer parte da mucosa oral, orofaringe e parte superior do esôfago, a alteração tecidual torna a mucosa rígida, fibroelástica, esbranquiçada, causa despilação da língua, redução da úvula e redução progressiva da abertura bucal, dificultando a alimentação, causando sensação de queimação, dor e ulceração (RAO *et al.*, 2020).

Estudos que analisaram a taxa de transformação maligna da Fibrose Submucosa Oral descobriram números entre 1,9 a 9% (PAYMASTER, 1956; HSUE *et al.*, 2007; ARAKERI *et al.*, 2017).

A causa da Fibrose Submucosa Oral pode ser multifatorial, mas está fortemente associada com o hábito de mascar noz de areca/betel e produtos do tabaco (RAO *et al.*, 2020).

Existem uma variedade de medicamentos que podem ser usados no tratamento da Fibrose Submucosa Oral, incluindo corticoesteróides, antioxidantes, suplementos nutricionais e medicamentos fitoterápicos, podendo ser associados o uso tópico e sistêmico para potencializar o efeito, porém nenhum tratamento se mostrou completamente eficaz. A interrupção do hábito de mascar betel e fisioterapia contribuem significativamente com o tratamento (MORE; PATIL; RAO, 2020).

2.6 Lesão Palatal em Fumantes Reversos

Foi definida por Warnakulasuriya *et al.* (2020) como manchas brancas e/ou vermelhas afetando o palato duro em fumantes reversos, frequentemente manchadas com nicotina. É uma lesão decorrente do hábito de fumar cigarro ou charuto com a ponta acesa dentro da boca. Essa lesão se manifesta através da presença de manchas brancas, vermelhas ou mistas no palato (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007). Também podem se apresentar como regiões hiperpigmentadas, despigmentadas, excrescências e úlceras (BHARATH *et al.*, 2015).

Qugley et al. (1965) sugeriu que a transformação maligna das lesões palatinas nos fumantes reversos se dá por conta do calor excessivo causado pelo fumo invertido, pela presença da nicotina, e combustão incompleta do tabaco.

Alvarez *et al.* (2008) realizaram um estudo na Colômbia para descobrir a prevalência de fumantes reversos em três povoados, observaram uma prevalência de 15%, predominantemente em mulheres, com taxa de transformação maligna de 10% em um povoado e 18% em outro.

Um estudo realizado no sul da Índia, comparando pacientes fumantes convencionais e fumantes invertidos revelou que naquela região a grande maioria de fumantes reversos eram mulheres, com idade média 58 anos, e a taxa de transformação maligna foi de 10% (DHARMAVARAM *et al.*, 2016).

2.7 Liquen Plano Oral

O Liquen Plano Oral (LPO) foi definido por Lodi *et al.* (2005) como uma doença inflamatória crônica associada à disfunção imunológica mediada por células. Recentemente sua definição foi atualizada para “desordem inflamatória crônica de etiologia desconhecida com recidivas e remissões características, apresentando lesões reticulares brancas, acompanhadas ou não de áreas atróficas, erosivas e ulcerativas e/ou em placa. As lesões são frequentemente bilateralmente simétricas. A gengivite descamativa pode ser uma característica” (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020).

Clinicamente pode se manifestar de diversas formas, a mais clássica é o LPO reticular que se apresenta como estrias brancas rendilhadas circundadas por uma borda eritematosa, conhecidas como estrias de Wickham, geralmente assintomática. A forma LPO erosiva causa erosões/úlceras e a forma LPO atrófica é caracterizada por regiões de atrofia epitelial, comumente as duas últimas formas estão associadas a sintomatologia dolorosa (EISEN *et al.*, 2005).

A taxa de transformação maligna do LPO, em uma revisão feita por Giuliani *et al.* (2019) foi de 1,4%, e observaram que aparentemente o risco de transformação maligna é maior nas lesões eritematosas, localizadas em língua e em pacientes do sexo feminino.

A terapia padrão para tratamento de lesões de Líquen Plano é feita através do uso de esteroides tópicos e corticoesteroides sistêmicos, a fotobiomodulação também tem sido proposta como uma opção de terapêutica (Ferri *et al.*, 2018).

2.8 Lúpus Eritematoso

Lúpus Eritematoso é uma doença crônica autoimune, que pode afetar todos os tecidos do corpo, inclusive a mucosa oral (LOURENÇO *et al.*, 2007). Warnakulasuriya *et al.* (2020) definiram como “doença autoimune do tecido conjuntivo que pode afetar o lábio e a cavidade oral, onde se apresenta como uma área eritematosa circundada por estrias esbranquiçadas, frequentemente com configuração em alvo”.

Existem três classificações de Lúpus Eritematoso: Lúpus Discóide, Lúpus induzido por drogas e Lúpus Sistêmico. O Lúpus Discóide afeta exclusivamente tecido cutâneo, e o Lúpus Sistêmico pode afetar todos os tecidos, inclusive o cutâneo (VIANNA; SIMÕES; INFORZATO, 2010).

Geralmente o Lúpus Eritematoso acomete pacientes do sexo feminino, entre 20 e 40 anos de idade, podendo se manifestar de diversas formas na região orofacial, entre elas podemos citar ulcerações inespecíficas, comprometimento das glândulas salivares e da articulação temporomandibular (BRASIL; MIRANDA, 2020).

Em um estudo realizado por Liu *et al.* (2011), a taxa de transformação maligna das lesões orais nos pacientes com Lúpus Eritematoso Discóide foi de 6,8%.

O tratamento do Lúpus eritematoso inclui evitar exposição à luz ultravioleta, prevenir comorbidades, infecções e toxicidade por drogas, o uso de imunomoduladores e imunossupressores estão indicados (FAVA; PETRI, 2019).

2.9 Disqueratose Congênita

É uma rara síndrome de deficiência da medula óssea hereditária, com tendência ao câncer, causada pela biologia aberrante dos telômeros. É caracterizada clinicamente pela presença da tríade diagnóstica de unhas displásicas, pigmentação reticular rendada da pele e leucoplasia oral. (BALLEW; SAVAGE, 2013). Disqueratose Congênita, também é conhecida como síndrome de Zinsser-Cole-Engman, pode ser

autossômica dominante ou recessiva, constituindo a tríade Leucoplasia oral, distrofia ungueal e pigmentação da pele. As áreas de Leucoplasia são propensas a transformação maligna (HANDLEY; MCCAUL; OGDEN, 2006; AULUCK, 2007). A presença de Leucoplasia pode ser encontrada em até 80% dos pacientes com Disqueratose Congênita, e tem um risco 1000 vezes maior de transformação maligna em relação à população geral (BONGIORNO *et al.*, 2017).

Afeta predominantemente pessoas do sexo masculino, e suas características começam a aparecer entre os 5 e 10 anos de idade (CARVALHO *et al.*, 2003). O tratamento é sintomático e paliativo, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas é o único tratamento curativo, mas os pacientes que sobrevivem a esse tratamento podem desenvolver doenças malignas secundárias (STOOPLER; SHANTI, 2019).

2.10 Queilite Actínica

Queilite Actínica é uma desordem inflamatória crônica dos lábios, mais comum no lábio inferior, causada pela exposição solar ou a raios ultravioleta artificiais em excesso. Pode afetar pessoas de qualquer sexo e cor de pele, mas pessoas de pele clara são mais susceptíveis a desenvolver a lesão devido à baixa produção de melanina, e os homens são mais afetados por trabalharem ao ar livre com mais frequência que as mulheres (Dancyger *et al.*, 2018). Foi definida por Warnakulasuriya *et al.* (2020) como “desordem que resulta de danos causados pelo sol e afeta áreas expostas dos lábios, mais comumente a borda vermelha do lábio inferior com uma apresentação variável de áreas atróficas e erosivas e placas brancas”.

A prevalência de Queilite Actínica varia de 0,4 a 2,4%, mas quando se trata de pessoas que trabalham ao ar livre, a prevalência sobe para 43% (SANTANA *et al.*, 2014).

A Queilite Actínica pode se apresentar como manchas brancas, erosões, úlceras, atrofia, ou associação de mais de uma dessas (MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004). Secura Labial, áreas escamosas, edema, eritema, ausência da borda que delimita a semi-mucosa labial, fissuras transversais, crostas e palidez do tecido também são alguns sinais clínicos que podem ser encontrados (SAVAGE; MCKAY; FAULKNER, 2010).

O diagnóstico de Queilite Actínica se dá através do exame clínico. No entanto o exame histopatológico está indicado em alguns casos para descartar outras doenças inflamatórias ou Carcinoma Espinocelular (ULRICH *et al.*, 2011).

Em um estudo realizado por Markopoulos; Albanidou-Farmaki e Kayavis (2004) a taxa de transformação maligna da Queilite Actínica foi de 16,9%. Outro estudo, realizado por Arnaud *et al.* (2014), relatou uma taxa de malignização de 15,9%.

O tratamento precoce da Queilite Actínica previne sua progressão para câncer. São várias as opções que podem ser utilizadas para o tratamento da Queilite Actínica, cirúrgicos e não-cirúrgicos, os mais utilizados são a vermelhectomia, terapia a laser com dióxido de carbono, crioterapia e eletrodissecção. Um estudo foi realizado para avaliar o efeito do gel de Diclofenaco 3% e apresentou bons resultados na melhora clínica das lesões (ULRICH *et al.*, 2007).

2.11 Lesões Liquenóides Orais

Lesões Liquenóides Orais são lesões orais com características liquenóides, mas sem as aparências clínicas ou histopatológicas típicas de Líquen Plano Oral, ou seja, podem apresentar assimetria ou são reações a restaurações dentárias, são induzidas por drogas. Foi recentemente incluída no grupo das Desordens Potencialmente Malignas Orais por existirem evidências suficientes de seu risco aumentado de câncer oral (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020). Em um estudo realizado por Van der Meij *et al.* (2003), 1,7% dos pacientes com Lesões Liquenóides Orais apresentaram câncer oral durante o acompanhamento.

2.12 Lesões Orais da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

De acordo com Warnakulasuriya *et al.* (2020) são apresentações clínicas e histopatológicas semelhantes ao Líquen Plano Oral em um paciente que desenvolve uma complicação autoimune de múltiplos órgãos após o transplante alogênico de células hematopoéticas. As Lesões Orais da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro podem se manifestar após transplante de células-tronco hematopoiéticas, transplantes sólidos ou transfusões de sangue se houver transferência de leucócitos.

Se apresentam de diversas maneiras, incluindo estrias brancas, erosão, eritema e úlceras, podendo causar xerostomia e dor. Essas lesões tem um risco aumentado de transformação maligna, e risco aumentado de recorrência de carcinomas orais (ELAD; ALJITAWI; ZADIK, 2020; ELAD *et al.*, 2010). Existem evidências suficientes de seu risco aumentado de câncer oral, sendo incluída na lista das Desordens Potencialmente Malignas Orais (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020).

2.13 Desordens Potencialmente Malignas Orais com evidências limitadas ou insuficientes

2.13.1 Epidermólise Bolhosa

De acordo com Fritsch *et al.* (2008) Epidermólise Bolhosa é um transtorno de fragilidade epidérmica grave associado a bolhas induzidas por trauma, cicatrizes progressivas de tecidos moles e aumento do risco de câncer epidérmico.

A Epidermólise Bolhosa é uma doença dermatológica hereditária rara, caracterizada pelo desenvolvimento de bolhas na mucosa e pele do corpo todo após pequenos traumas. Ela é classificada em três tipos principais: simples, juncional e distrófica (ALVES *et al.*, 2007; CROWLEY; SHEVCHENKO, 2004; LARRAZABAL-MORÓN *et al.*, 2009).

Na cavidade oral pode surgir em qualquer localização causando dificuldade na movimentação da língua, dificuldade de deglutição, acarretando crescimento craniofacial anormal e má-oclusão (ANGELO *et al.*, 2012).

O possível risco de surgimento de câncer oral está associado à forma distrófica da Epidermólise Bolhosa (SERRANO-MARTINEZ *et al.*, 2003). Não existem evidências claras de seu potencial maligno, portanto foi removida da categoria de Desordens Potencialmente Malignas devido evidências limitadas (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020).

O tratamento deve ser multidisciplinar, mesmo que não exista cura para tal doença, o paciente deve ser acompanhado periodicamente a fim de evitar infecções decorrentes da susceptibilidade do epitélio (ALVES *et al.*, 2007).

2.13.2 Candidose Hiperplásia Crônica

Candidose Hiperplásica Crônica é uma variante da candidose, que se apresenta como mancha branca na comissura labial (SITHEEQUE; SAMARANAYAKE, 2003), e tem sido associada ao aumento do risco de transformação maligna devido à alta expressão de p53 (marcador de malignidade), sugerindo um potencial aumento de alteração maligna do epitélio (DARLING *et al.*, 2012). No entanto, até o momento, existem evidências insuficientes sobre seu potencial de transformação maligna (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020).

2.13.3 Hiperplasia Verrucosa Exofítica

Hiperplasia Verrucosa Exofítica é uma lesão verruco-papilar oral, que apresenta obstrução de queratina, displasia epitelial e infiltração linfocítica subepitelial, a presença de displasia epitelial indica a possibilidade dessa lesão sofrer transformação maligna (PATIL *et al.*, 2015). As evidências de seu risco de transformação maligna são insuficientes até o momento (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2020).

2.14 Transformação Maligna

O surgimento de um Carcinoma de Células Escamosas pode ocorrer em pacientes que possuem Desordens Potencialmente Malignas Orais, este fenômeno é denominado como Transformação Maligna (HO *et al.*, 2009).

Segundo o Ministério da Saúde (BR), (2020) o número de mortes por câncer de boca registrados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) em 2018 foi de 6.455 óbitos. Estima-se que de 2020 a 2022, 15.190 novos casos de câncer de boca surjam no Brasil por ano.

locca *et al.* (2020) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a taxa de transformação maligna de diferentes Desordens Potencialmente Malignas Orais e obtiveram os seguintes resultados: Leucoplasia 8,6%, Eritroplasia

33,1%, Leucoplasia Verrucosa Proliferativa 49,5%, Fibrose Submucosa Oral 5,2%, Líquen Plano 1,4%, Lesões Líquenóides Oraís 3,8%, e a taxa de transformação maligna geral obtida foi de 7,9%, em relação aos graus de displasia, as displasias moderada e grave apresentaram taxa maior de malignização comparada à displasia leve. As taxas de transformação maligna anuais obtidas foram 0,28% no Líquen Plano Oral, 0,57% nas Lesões Líquenóides Oraís, 1,56% em Leucoplasia, 9,3% na Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, e 0,98% na Fibrose Submucosa Oral.

Outro estudo, feito por Chuang *et al.* (2018) apontou que a taxa de malignidade geral por 1000 pessoas/ano foi de 8,4, a Hiperplasia Verrucosa Exofítica teve a taxa mais elevada, a Eritroplasia, Eritroleucoplasia, Fibrose Submucosa Oral e Leucoplasia foram, consecutivamente, as outras lesões que apresentaram maior taxa de transformação maligna, e o consumo de álcool elevou em 23% o aumento do risco.

Algumas características clínicas e histológicas foram relacionadas com o aumento do risco de transformação maligna das desordens potencialmente malignas orais. Lesões maiores que 200mm², de textura não homogênea, coloração vermelha ou salpicada, localizadas na língua ou assoalho bucal, com presença de displasia epitelial possui alto risco de malignização. Pacientes do sexo feminino, pacientes com mais de 50 anos, com infecção pelo HPV do tipo 16, com aneuploidia de DNA, e perda de heterozigosidade com muitos genes envolvidos tem um risco médio de cancerização (SPEIGHT; KHURRAM; KUJAN, 2018).

O potencial de transformação maligna deve levar em consideração o número de pacientes afetados, que desenvolveram câncer em um determinado período de tempo (HO *et al.*, 2009).

Não se sabe se a excisão cirúrgica das Desordens Potencialmente Malignas previne o risco de cancerização, portanto é recomendado o acompanhamento a cada seis meses no máximo, por toda a vida do paciente (LODI; PORTER, 2008; VAN DER WAAL, 2010). A terapia fotodinâmica é uma opção de tratamento para as Desordens Potencialmente Malignas Oraís, é um procedimento não invasivo que evita tratamentos mutiladores, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (DE MORAES; COSTA, 2011).

3 CASO CLÍNICO

Paciente H. M. F., sexo feminino, 77 anos, possui diabetes mellitus tipo 2, faz uso de Metformina, Glibencamida e Sinvastatina, já teve ataques isquêmicos transitórios (“início de derrame”), já recebeu transfusão sanguínea, teve Anemia, nunca fumou e nem consome bebidas alcoólicas, desdentada total e faz uso de prótese total superior.

Foi encaminhada para a Clínica Odontológica Universitária (COU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL), no dia 14/05/2016 por uma Cirurgiã-dentista da UBS de Cambé.

No exame físico foi observada uma placa branca em região retromolar esquerdo, se estendendo para o assoalho bucal, mucosa jugal, rebordo alveolar superior esquerdo, palato duro e palato mole, de formato irregular, superfície verrucosa na região retromolar e lisa nas outras regiões, entremeada por áreas eritematosas (Figura 1).



Figura 1 – Aspecto clínico da lesão observado no exame físico. **Fonte:** Estomatologia UEL

Foi realizada uma biópsia incisional e o resultado do exame histopatológico revelou acantose, hiperqueratose e displasia epitelial leve, compatível com o diagnóstico clínico de Leucoplasia. Paciente voltou para a consulta pós-operatória na

semana seguinte, entregamos o resultado da biópsia, orientamos a respeito da lesão, do risco de transformação maligna, da possibilidade de remoção cirúrgica, e da importância do acompanhamento a longo prazo nesses casos. Agendamos retorno para dali duas semanas, para nova avaliação e planejamento de outras biópsias, devido à extensão da lesão e presença de áreas não homogêneas, mas a paciente não retornou. Então entramos em contato com a secretaria de saúde de Cambé, que entrou em contato com a dentista da UBS, a mesma, juntamente com uma aluna de graduação em odontologia da UEL, que estava fazendo estágio, foram até a casa da paciente, conversaram com os familiares novamente sobre a importância do acompanhamento, mas a paciente negou realizar o acompanhamento.

No dia 19/10/2018 a paciente retornou queixando-se de dor e disfagia, no exame físico foi observado uma evolução do quadro clínico inicial, a lesão apresentava-se como uma úlcera com áreas necróticas, localizada em região retromolar esquerda, se estendendo para borda lateral de língua posterior esquerda e orofaringe (Figura 2), apresentava um linfonodo palpável em cadeia submandibular de consistência endurecida.

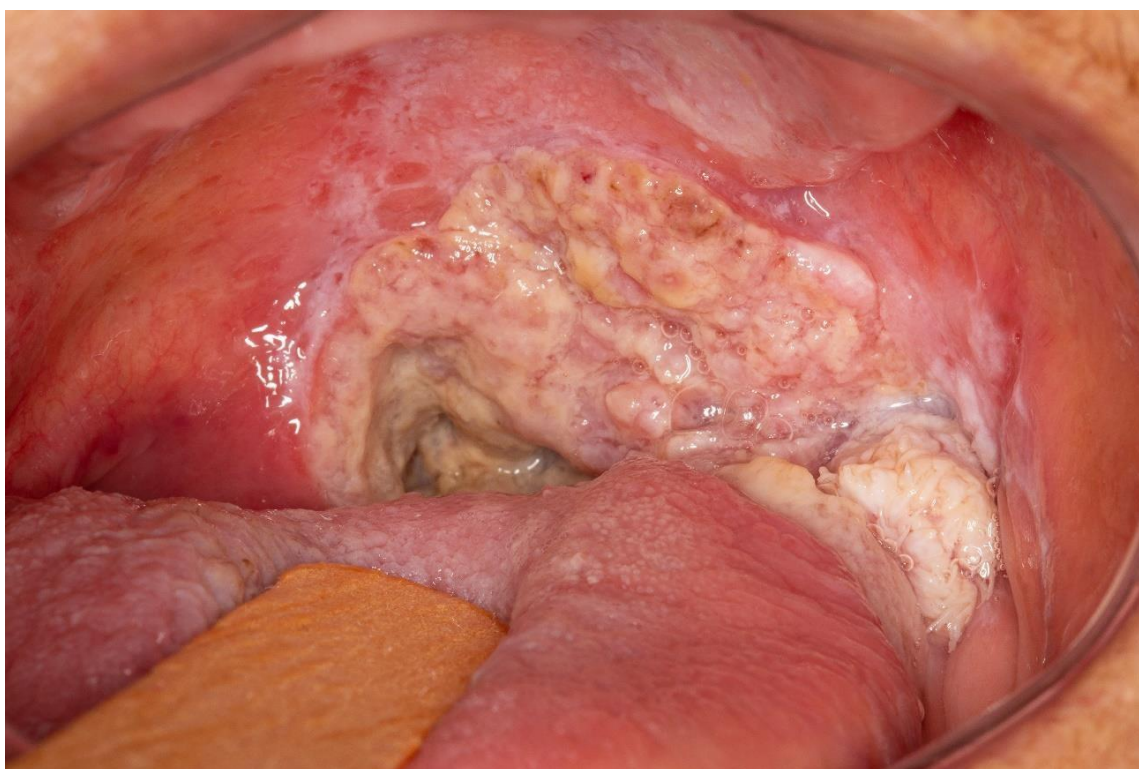


Figura 2 – Aspecto clínico da lesão no retorno da paciente após 2 anos. **Fonte:** Estomatologia UEL

Foi realizada biópsia incisional da lesão e o exame histopatológico revelou carcinoma de células escamosas (CCE) bem diferenciado. A paciente foi então encaminhada ao hospital oncológico de referência, mas dois meses após o diagnóstico de CCE a paciente veio a óbito antes do início do tratamento.

4 DISCUSSÃO

Leucoplasia é a desordem potencialmente maligna mais comum da cavidade oral no Brasil (PIRES *et al.*, 2020), ela pode ser homogênea ou não homogênea. A leucoplasia não homogênea é uma lesão predominantemente leucoplasica com áreas eritematosas, e está associada a um risco maior de malignização do que a leucoplasia homogênea (WETZEL; WOLLENBERG, 2020). Segundo Martínez (2008), a leucoplasia é mais frequente em homens, entre a quinta e sétima décadas de vida. No entanto pacientes com leucoplasia, do sexo feminino, apresentam maior risco de transformação maligna (SPEIGHT; KHURRAM; KUJAN, 2018).

De acordo com Iocca *et al.* (2020), a taxa de transformação maligna da leucoplasia é de 1,56 % ao ano. Segundo Kalavrezos e Scully (2015), em um período de 10 anos a taxa de malignização da leucoplasia é de 3 a 30%, sendo mais alta na leucoplasia não homogênea.

Alguns fatores estão relacionados com o aumento do risco de transformação maligna, pacientes do sexo feminino, não fumantes, com mais de 50 anos de idade são mais propensos à malignização, além disso, a presença de lesões em língua ou assoalho bucal, de coloração vermelha, de tamanho maior que 200mm², indicam aumento do risco de transformação maligna (SPEIGHT; KHURRAM; KUJAN, 2018).

A paciente do caso clínico descrito no presente trabalho era do sexo feminino, com mais de 50 anos, não fumante, possuía uma leucoplasia não homogênea, com mais de 200mm², se estendendo para o assoalho bucal, com presença de displasia epitelial. Todas essas características, de acordo com Speight, Khurram e Kujan (2018), estão relacionadas a um risco aumentado de transformação maligna.

De acordo com a literatura, a Leucoplasia é uma lesão que precisa ser acompanhada periodicamente rigorosamente, devido ao seu risco de transformação maligna (ESCRIBANO-BERMEJO, BASCONES-MARTÍNEZ, 2009; LODI, PORTER, 2008; VAN DER WAAL, 2010). O acompanhamento a longo prazo de pacientes tratados ou não, deve ser realizado periódica e rigorosamente na tentativa de se realizar o diagnóstico precoce do câncer de boca. Wetzel e Wollenberg (2020) consideram crucial a detecção precoce e o tratamento das lesões potencialmente malignas.

Várias condutas foram descritas para o tratamento da leucoplasia, nenhuma ainda foi definida universalmente, mas o acompanhamento intensivo das lesões é considerado importante (HOLMSTRUP, DABELSTEEN, 2016).

O acompanhamento periódico da paciente do caso clínico seria ainda mais importante devido ao fato de que a mesma apresentava vários fatores de risco associados à transformação maligna.

Histopatologicamente a leucoplasia pode apresentar acantose, hiperqueratose e displasia epitelial, que pode ser leve, moderada ou grave, quanto maior o grau de displasia, maior o risco de transformação maligna (ESCRIBANO-BERMEJO; BASCONES-MARTÍNEZ, 2009). O exame histopatológico inicial da paciente, do caso descrito, revelou acantose, hiperqueratose e displasia epitelial leve.

A avaliação microscópica da peça cirúrgica auxilia na obtenção do diagnóstico, porém não elimina a possibilidade de recorrência e transformação maligna (LOMBARDO *et al.*, 2018). A análise histológica é utilizada para observar a presença ou ausência de displasia epitelial, segundo Van der Waal (2009) toda Leucoplasia deve ser extirpada independente da presença de displasia, ou seja, o tratamento não elimina o risco de transformação maligna, mas possibilita a análise histopatológica da lesão como um todo em busca de alterações em áreas não envolvidas na biópsia incisional.

De acordo com Awadallah *et al.* (2018), o tratamento da leucoplasia pode ser conservador ou invasivo, podendo variar dependendo da idade do paciente, sexo, idade, hábitos, tamanho e localização da lesão. O tratamento conservador seria a observação da lesão e a quimioprevenção, e o tratamento invasivo a excisão cirúrgica. Lombardo *et al.* (2018) afirma que a excisão cirúrgica apresenta maior eficácia, mas não previne a recorrência da lesão nem a possibilidade de transformação maligna.

Nenhuma dessas condutas foi possível, nesse caso, pois a paciente se recusava a fazer o acompanhamento periódico, a realização de análise microscópica em regiões diferentes da lesão poderia ter revelado um carcinoma em estágio inicial. Não se pode afirmar que a remoção total da lesão preveniria a transformação maligna, mas poderia revelar, através do exame microscópico da peça completa, regiões com Carcinoma espinocelular naquele primeiro momento, e então o início do tratamento oncológico o quanto antes. A falta do acompanhamento fez com que a lesão avançasse levando a paciente a óbito.

5 CONCLUSÕES

As Desordens Potencialmente Malignas Orais são lesões que podem se transformar em câncer. Fazendo o diagnóstico correto e acompanhamento periódico de pacientes com Desordens Potencialmente Malignas Orais, torna-se possível a descoberta de Câncer de boca em estágio inicial, o tratamento oncológico iniciado o quanto antes melhora a qualidade de vida dos pacientes e as chances de melhor prognóstico. No caso clínico descrito no presente trabalho, a falta do acompanhamento periódico fez com que a lesão avançasse, sem intervenção, levando a paciente à óbito 2 anos após o diagnóstico de Leucoplasia. Conclui-se que o correto manejo clínico das leucoplasias, o que inclui o diagnóstico, lidar com os fatores de risco, o tratamento e o acompanhamento a longo prazo favorece o diagnóstico precoce do câncer de boca, o que, infelizmente, não ocorreu no caso descrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-HASHIMI, I. et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, Houston, v. 103, p. S25. e1-S25. e12, mar. 2007.

ÁLVAREZ GOMES, G. J. et al. Reverse smokers's and changes in oral mucosa. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, Colombia, v.13, n.1, p. 1-8, jan. 2008.

ANGELO, M. M. F. C.; DE CAMPOS FRANÇA, D. C.; VOLPATO, L. E. R. Manifestações clínicas da epidermólise bolhosa: revisão de literatura. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, Brasil, v. 12, n. 1, p. 135-142, maio 2012.

ARAKERI, G. et al. Oral submucous fibrosis: an update on pathophysiology of malignant transformation. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, [S. l.]. v. 46, n. 6, p. 413-417, jul. 2017.

ARNAUD, R. R. et al. Queilite actínica: avaliação histopatológica de 44 casos. **Revista de Odontologia da UNESP**, Brasil, v. 43, n. 6, p. 384-389, dez. 2014.

AULUCK, A. Dyskeratosis congenita: Report of a case with literature review. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)**, Índia, v. 12, n. 5, p. 369-373, fev. 2007.

AWADALLAH, M. et al. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, Minneapolis, v. 125, n. 6, p. 628-636, jun. 2018.

BALLEW, B. J.; SAVAGE, S. A. Updates on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. **Expert review of hematology**, v. 6, n. 3, p. 327-337, 2013.

BHARATH, T. S. et al. Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. **Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP**, Índia, v. 19, n. 2, p. 182-187, ago. 2015.

BONGIORNO, M. et al. Transformação maligna da leucoplasia oral em paciente com disceratose congênita. **Cirurgia oral, medicina oral, patologia oral e radiologia oral**, EUA, v. 124, n. 4, p. e239-e242, out. 2017.

BORGNA, S. C. et al. Management of proliferative verrucous leukoplakia: justification for a conservative approach. **Head & neck**, Austrália, v. 39, n. 10, p. 1997-2003, out. 2017.

BRASIL, V. M.; MIRANDA, A. F. Alterações orais em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Ciências e Odontologia**, Brasília, v. 4, n. 2, p. 35-43, jun. 2020.

CANTO, A. M. D. et al. Líquen plano oral (LPO): diagnóstico clínico e complementar. **Anais brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n.5, p. 669-675, out. 2010.

CAPELLA, D. L. et al. Leucoplasia verrucosa proliferativa: diagnóstico, conduta e avanços atuais. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, Brasil, v. 83, n.5, p. 585-593, out. 2017.

CARVALHO, S. P. et al. Dyskeratosis congenita: case report and literature review. **Anais brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 5, p. 579-586, out. 2003.

CASTELNAUX MARTÍNEZ, M. et al. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con leucoplasia bucal. **Medisan**, Cuba, v.24, n.1, p. 4-15, fev. 2020.

CERERO LAPIEDRA, R. et al. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. **Medicina oral, patología oral e cirugía bucal. Ed. Inglesa**, [S. l.]. v. 15, n. 6, p. 3, nov. 2010.

CHIANG, W. F. et al. Desenvolvimento maligno em pacientes com doenças orais potencialmente malignas detectadas por meio de triagem nacional: Resultados de 5 anos de acompanhamento em um único hospital. **Head & Neck**, Taiwan v. 42, n. 1, p. 67-76, jan. 2020.

CHUANG, S. L. et al. Malignant transformation to oral cancer by subtype of oral potentially malignant disorder: A prospective cohort study of Taiwanese nationwide oral cancer screening program. **Oral oncology**, Taiwan, v. 87, p. 58-63, dez. 2018.

CROWLEY, K. I.; SHEVCHENKO, Y. O. Anesthetic management of a difficult airway in a patient with epidermolysis bullosa: a case report. **AANA journal**, Pennsylvania, v. 72, n. 4, p. 261-266, ago. 2004.

DANCYGER, A. et al. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. **Journal of investigative and clinical dentistry**, [S. l.]. v. 9, n. 4, p. e12343, nov. 2018.

DARLING, M. R. et al. Markers of potential malignancy in chronic hyperplastic candidiasis. **Journal of investigative and clinical dentistry**, Canadá, v. 3, n. 3, p. 176-181, ago. 2012.

DE AZEVEDO, M. S. Queilite Actínica. **Revista Cathedral**, Boa Vista, v. 2, n.1, p. 1-1, fev. 2020.

DE MORAES, M.; COSTA, A. L. L. Terapia fotodinâmica em desordens potencialmente malignas e no câncer oral. **Brasília méd**, Brasil, v. 48, n. 3, p. 284-289, set. 2011.

DE SANTANA SARMENTO, D. J. et al. Actinic cheilitis: clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. **International journal of dermatology**, Brasil, v. 53, n. 4, p. 466-472, abr. 2014.

DHARMAVARAM, A. T. et al. Demystifying the Enigma of Smoking—An Observational Comparative Study on Tobacco Smoking. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, Índia, v. 10, n. 4, p. 94-99, abr. 2016.

EISEN, D. et al. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. **Oral diseases**, EUA, v. 11, n. 6, p. 338-349, nov. 2005.

ELAD, S. et al. Oral cancer in patients after hematopoietic stem-cell transplantation: long-term follow-up suggests an increased risk for recurrence. **Transplantation**, Israel, v. 90, n. 11, p. 1243-1244, dez. 2010.

ELAD, S. et al. Oral mucosal changes associated with primary diseases in other body systems. **Periodontology** 2000, New York, v. 80, n. 1, pág. 28-48, maio 2019.

ELAD, S.; ALJITAWI, O.; ZADIK, Y. Oral graft-versus-host disease: a pictorial review and a guide for dental practitioners. **International Dental Journal**, USA, jun. 2020.

ESCRIBANO-BERMEJO, M.; BASCONES-MARTÍNEZ, A. Leucoplasia oral: Conceptos actuales. **Avances en Odontoestomatología**, [S. l.]. v. 25, n. 2, p. 83-97, out. 2009.

FAVA, A.; PETRI, M. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. **Journal of autoimmunity**, EUA, v. 96, p. 1-13, jan. 2019.

FERRI, E. P. et al. Efficacy of photobiomodulation on oral lichen planus: a protocol study for a double-blind, randomised controlled clinical trial. **BMJ open**, São Paulo, v. 8, n. 10, p. e024083, out. 2018.

FRITSCH, A. et al. A hypomorphic mouse model of dystrophic epidermolysis bullosa reveals mechanisms of disease and response to fibroblast therapy. **The Journal of clinical investigation**, v. 118, n. 5, p. 1669-1679, 2008.

GIULIANI, M. et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. **Oral diseases**, Itália, v. 25, n. 3, p. 693-709, abr. 2019.

GOODSON, M. L. et al. Oral precursor lesions and malignant transformation—who, where, what, and when?. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, UK, v. 53, n.9, p. 831-835, nov. 2015.

HANDLEY, T. P. B.; MCCAUL, J. A.; OGDEN, G. R. Dyskeratosis congenita. **Oral oncology**, [S. l.]. v. 42, n. 4, p. 331-336, 2006.

HANSEN, L. S.; OLSON, J. A.; SILVERMAN JR, S. Proliferative verrucous leukoplakia: A long-term study of thirty patients. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology**, Califórnia, v. 60, n. 3, p. 285-298, set. 1985.

HO, P. S. et al. Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. **BMC cancer**, China, v. 9, n. 1, p. 260, jul. 2009.

HOLMSTRUP, P.; DABELSTEEN, E. Oral leukoplakia—to treat or not to treat. **Oral diseases**, v. 22, n. 6, p. 494-497, jan. 2016.

HOSNI, E. S. et al. Eritroplasia e leucoeritroplasia oral: análise retrospectiva de 13 casos. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 75, n. 2, p. 295-299, abr. 2009.

HSUE, S. S. et al. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. **Journal of oral pathology & medicine**, Taiwan, v. 36, n.1, p. 25-29, jan. 2007.

IOCCA, O. et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: a systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. **Head & Neck**, Itália, v. 42, n. 3, p. 539-555, mar. 2020.

KALAVREZOS, N.; SCULLY, C. Mouth cancer for clinicians part 6: potentially malignant disorders. **Dental update**, [S. l.]. v. 42, n. 9, p. 866-877, out. 2015.

KERR, A. R. et al. A systematic review of medical interventions for oral submucous fibrosis and future research opportunities. **Oral diseases**, London, v. 17, p. 42-57, abr. 2011.

KUMAR, S. et al. Prevalence and risk factors for oral potentially malignant disorders in Indian population. **Advances in preventive medicine**, India, v. 2015, p. 208519, jul. 2015.

LANEL, V.; JÚNIOR, C. A. L. Leucoplasia verrucosa proliferativa: estudo sobre os principais aspectos clínicos e demográficos. **RPG. Revista de Pós-Graduação**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 76-80, jun. 2012.

LARRAZABAL-MORÓN, C. et al. Oral rehabilitation with bone graft and simultaneous dental implants in a patient with epidermolysis bullosa: a clinical case report. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, Espanha, v. 67, n. 7, p. 1499-1502, jul. 2009.

LIU, W. et al. Malignant potential of oral and labial chronic discoid lupus erythematosus: a clinicopathological study of 87 cases. **Histopathology**, China, v. 59, n. 2, p. 292-298, ago. 2011.

LODI, G. et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, Itália, v. 100, n. 1, p. 40-51, jul. 2005.

LODI, G.; PORTER, S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. **Journal of oral pathology & medicine**, Itália v. 37, n. 2, p. 63-69, fev. 2008.

LOMBARDO, E. M. et al. Leucoplasia bucal: considerações a respeito do tratamento e do prognóstico. **Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 59, n. 1, p. 34-41, jun. 2018.

LOURENÇO, S. V. et al. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. **Journal of cutaneous pathology**, São Paulo, v. 34, n. 7, p. 558-564, jul. 2007.

MAIA, H. C. D. M. et al. Lesões orais potencialmente malignas: correlações clínico-patológicas. **Einstein (Sao Paulo)**, São Paulo, v. 14, n.1, p. 35-40, mar. 2016.

MARKOPOULOS, A.; ALBANIDOU-FARMAKI, E.; KAYAVIS, I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. **Oral diseases**, Grécia, v. 10, n. 4, p. 212-216, jul. 2004.

MARTÍNEZ-SAHUQUILLO MÁRQUEZ, A. et al. La leucoplasia oral: Su implicación como lesión precancerosa. **Avances en odontoestomatología**, Madrid, v. 24, n.1, p. 33-44, fev. 2008.

MCPARLAND, H.; WARNAKULASURIYA, S. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam—a review. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, London, v. 2012, jul. 2012.

MELLO, F. W. et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, [S. l.]. v.47, n.7, p.633-640, maio 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Relatório sobre o cenário assistencial e epidemiológico do câncer de lábio e cavidade oral no Brasil**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/relatorio_cancer_de_boca_2020_0.pdf>. Acesso em: 29 jan. 2021.

MOK, C. C.; LAU, C. S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Journal of clinical pathology**, [S. l.]. v. 56, n. 7, p. 481-490, jul. 2003.

MORE, C. B.; PATIL, D. J.; RAO, N. R. Medicinal management of oral submucous fibrosis in the past decade-A systematic review. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, Índia, v. 10, n. 4, p. 552-568, dez. 2020.

MUNDE, A.; KARLE, R. Proliferative verrucous leukoplakia: An update. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, Índia, v. 12, n. 2, p. 469, mar. 2016.

PATIL, S. et al. Exophytic oral verrucous hyperplasia: a new entity. **Journal of investigative and clinical dentistry**, Índia, v. 7, n. 4, p. 417-423, nov. 2016.

PAYMASTER, J. C. Cancer of the buccal mucosa. A clinical study of 650 cases in Indian patients. **Cancer**, Índia, v. 9, n. 3, p. 431-435, jun. 1956.

PIRES, F. R. et al. Oral potentially malignant disorders: clinical-pathological study of 684 cases diagnosed in a Brazilian population. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, [S. l.]. v. 25, n.1, p. e84-e88, jan. 2020.

PORTER, S. et al. Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, UK, v.125, n.6, p. 603-611, jun. 2018.

QUIGLEY JR, L. F.; COBB, C. M.; HUNT JR, E. E. Measurement of oral and burning zone temperatures during conventional and reverse cigarette smoking. **Archives of oral biology**, Massachusetts, v. 10, n. 1, p. 35-44, fev. 1965.

- RAO, N. R. et al. Oral submucous fibrosis: a contemporary narrative review with a proposed inter-professional approach for an early diagnosis and clinical management. **Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery**, [S. l.]. v. 49, n. 1, p. 1-11, jan. 2020.
- REICHART, P. A.; PHILIPSEN, H. P. Oral erythroplakia—a review. **Oncologia oral**, Germany, v. 41, n. 6, p. 551-561, jul. 2005.
- SAVAGE, N. W.; MCKAY, C.; FAULKNER, C. Actinic cheilitis in dental practice. **Australian dental journal**, Brisbane, v. 55, n. s1, p. 78-84, jun. 2010.
- SERRANO-MARTINEZ, M. C. et al. Oral lesions in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. **Oral diseases**, Espanha, v. 9, n. 5, p. 264-268, ago. 2003.
- SILVEIRA, É. J. D. D. et al. Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 3, p. 233-238, jun. 2009.
- SITHEEQUE, M. A. M.; SAMARANAYAKE, L. P. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, Sri Lanka, v. 14, n. 4, p. 253-267, jul. 2003.
- SPEIGHT, P. M.; KHURRAM, S. A.; KUJAN, O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, UK, v. 125, n. 6, p. 612-627, jun. 2018.
- SUDARSHAN, R. et al. Oral sub-mucous fibrosis: realities of etiology. **Archives of Oral Research**, [S. l.]. v.8, n.2, p. 153-160, 2012.
- ULRICH, C. et al. Management of actinic cheilitis using diclofenac 3% gel: a report of six cases. **British Journal of Dermatology**, Germany, v. 156, n. s3, p. 43-46, maio 2007.
- ULRICH, M. et al. Non-invasive diagnosis and monitoring of actinic cheilitis with reflectance confocal microscopy. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Berlin, v. 25, n. 3, p. 276-284, mar. 2011.
- UPADHYAYA, J. D. et al. A retrospective 20-year analysis of proliferative verrucous leukoplakia and its progression to malignancy and association with high-risk human papillomavirus. **Head and neck pathology**, USA, v. 12, n. 4, p. 500-510, fev. 2018.
- VAN DER MEIJ, E. H.; SCHEPMAN, K. P.; VAN DER WAAL, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, Holanda, v. 96, n. 2, p. 164-171, ago. 2003.
- VAN DER WAAL, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. **Oral oncology**, Holanda, v. 46, n. 6, p. 423-425, jun. 2010.

VAN DER WAAL, Isaïc. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. **Oral oncology**, Amsterdãv. 45, n. 4-5, pág. 317-323, maio 2009.

VIANNA, R.; SIMÕES, M. J.; INFORZATO, H. C. B. Lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Ceciliana**, Santos, v. 2, n. 1, p. 1-3, jun. 2010.

VILLA, A. et al. Proliferative leukoplakia: proposed new clinical diagnostic criteria. **Oral diseases**, [S. L.]. v. 24, n. 5, p. 749-760, jan. 2018.

VILLA, A.; VILLA, C.; ABATI, S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. **Australian Dental Journal**, Miliano, v. 56, n. 3, p. 253-256, jul. 2011.

WARNAKULASURIYA, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, London, v. 125, n. 6, p. 582-590, jun. 2018.

WARNAKULASURIYA, S. et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. **Oral diseases**, UK, p. 1-19, out. 2020.

WARNAKULASURIYA, S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. **Oral Oncology**, UK. v. 102, p. 104550, mar. 2020.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, London, v. 36, n. 10, p. 575-580, jul. 2007.

WETZEL, S. L.; WOLLENBERG, J. Oral Potentially Malignant Disorders. **Dental Clinics of North America**, [S. L.]. v.64, n.1, p. 25-37, jan. 2020.

YARDIMCI, G. et al. Precancerous lesions of oral mucosa. **World Journal of Clinical Cases: WJCC**, Istanbul, v. 2, n.12, p. 866, dez. 2014.