



### Leucoplasia:

- **Definição:** A leucoplasia oral é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma placa branca que não pode ser removida à raspagem nem caracterizada clinicamente ou patologicamente como qualquer outra doença.
- **Aspecto clínico:** Inicialmente apresenta-se como uma placa delgada branca, que raramente mostra *displasia*<sup>1</sup> na biópsia. Com a progressão da lesão, ela se torna mais espessa e fissuras podem se aprofundar e tornar-se mais numerosas, sendo denominada neste estágio de **leucoplasia espessa ou homogênea**. Pode regredir e desaparecer e poucos casos tornam-se graves, desenvolvendo irregularidades superficiais e passando a ser denominados de **leucoplasia granular ou nodular**. Algumas ainda podem apresentar projeções agudas e são chamadas de **leucoplasia verruciforme ou verrucosa**. Outras lesões também podem mostrar placas avermelhadas espalhadas e são chamadas de **eritroleucoplasia** (possuem áreas incapazes de produzir ceratina). Também há relato da forma chamada **leucoplasia pilosa** (muito característica em pacientes HIV positivos). A leucoplasia pode se tornar displásica e até invasiva, sem nenhuma modificação em sua aparência clínica.



**Figura 1** (Clínica de Estomatologia da Unioeste – Cascavel/PR): Leucoplasia, com limites definidos, bordas irregulares, superfície mista (lisa, verrucosa, enrugada), localizada em mucosa jugal direita.



**Figura 2** (Clínica de Estomatologia da Unioeste – Cascavel/PR): Leucoplasia, com limites indefinidos, superfície verrucosa, localizada em rebordo edêndulo superior direito.

- **Epidemiologia:** É a condição malignizável mais comum, representando 85% dos casos relacionados a esses tipos de patologias. É predominante na faixa etária de 60 anos de idade, sendo a prevalência aumentada para homens (70%), leucodermas, tabagistas e etilistas. A média de idade das pessoas afetadas é semelhante à média de idade dos pacientes com câncer bucal. Aproximadamente 70% das leucoplasias orais são encontradas no vermelhão do lábio inferior, na *mucosa jugal*<sup>2</sup> e na gengiva. Entretanto, as lesões na língua, vermelhão dos lábios e assoalho da boca somam mais de 90% daquelas que indicam displasia ou carcinoma. Lesões individuais podem ter uma aparência clínica variada e tendem a se modificar com o tempo (risco de malignização de 4% no geral). Há uma forma de risco elevado que é a **leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP)**, que se apresenta com várias placas intraorais com potencial para evoluir para forma exofítica e verrucosa. À medida que as lesões progridem, podem passar a um estágio no qual não é possível distingui-las do carcinoma verrucoso, posteriormente transformando-se em **carcinoma de células escamosas**. Mesmo com tratamento, as lesões do LPV dificilmente regridem, esta é uma variante incomum da leucoplasia, por ter forte predileção pelo sexo feminino e mínima associação com o tabaco, cujos locais mais envolvidos são assoalho da boca e ventre da língua.
- **Etiologia:** A cor clínica resulta de uma camada de *ceratina*<sup>3</sup> superficial espessada, ou uma camada espinhosa espessada, que mascara a vascularidade normal (vermelhidão) do tecido conjuntivo subjacente. Embora ela seja considerada uma condição malignizável, o uso deste termo (leucoplasia) não sugere que os aspectos de displasia estejam presentes em todas as lesões. Hábitos e características que predisõem à lesão:
  - Tabaco: Mais de 80% dos pacientes com leucoplasia são fumantes. Este hábito parece ser a maior associação com o desenvolvimento da alteração.
  - Álcool: Acredita-se ter um forte efeito sinérgico com o tabaco em relação à produção do câncer bucal, porém não tem sido relacionado à incidência de leucoplasia.

– Sanguinárias: Pessoas que usam cremes dentais ou colutórios contendo extratos de erva sanguinária (*Sanguinaria canadenses*) podem desenvolver uma leucoplasia verdadeira. Esse tipo de leucoplasia (**ceratose associada à sanguinária**) geralmente localiza-se no vestibulo anterior ou na mucosa alveolar da maxila. Mais de 80% dos casos podem ter relação com o uso deste produto.

– Radiação ultravioleta: É aceita como um fator para leucoplasia no vermelhão do lábio inferior, o que geralmente é associado com a queilite actínica.

– Microrganismos: Espécies como o *Treponema pallidum* produzem glossite (infecção da parte média do dorso lingual pelo fungo *Candida albicans*). No estágio avançado da sífilis, o *C. albicans* pode colonizar camadas superficiais do epitélio da mucosa bucal e o exame pode mostrar alterações displásicas ou hiperplásicas histopatologicamente. O HPV, principalmente dos tipos 16 e 18, são os mesmos subtipos que causam carcinoma cervical uterino e estão presentes na cavidade bucal.

– Trauma: A irritação mecânica crônica pode produzir uma lesão branca com uma superfície ceratótica rugosa, denominada de **ceratose friccional**. Embora a lesão resultante seja clinicamente semelhante à leucoplasia verdadeira, atualmente acredita-se que esta lesão seja uma resposta hiperplásica. As ceratoses deste tipo são completamente reversíveis com a remoção deste trauma.

• **Características histopatológicas:** É caracterizada por uma camada de ceratina mais espessa no epitélio superficial. Algumas podem apresentar *hiperceratose*<sup>4</sup> superficial, mas mostram atrofia ou adelgaçamento do epitélio subjacente. Frequentemente, um infiltrado crônico de células inflamatórias é percebido no tecido conjuntivo subjacente. A camada de ceratina pode consistir em *ortoceratina*<sup>5</sup>, *paraceratina*<sup>6</sup> ou uma combinação de ambas. A LVP inicial aparece como uma hiperkeratose benigna, que não pode ser distinguida de outras lesões leucoplásicas simples. Com o tempo, a condição progride para uma proliferação exofítica e papilar semelhante a lesões localizadas de leucoplasia verrucosa. Em estágios avançados, essa proliferação papilar é descendente de epitélio escamoso bem diferenciado, com cristas epiteliais largas. Esse epitélio apresenta invasão para a lâmina própria subjacente e neste estágio não pode ser diferenciado do carcinoma verrucoso. Nos últimos estágios o epitélio se torna menos diferenciado, transformando-se em um carcinoma de células escamosas. A maioria das leucoplasias não apresenta displasia, mas quando presentes, comumente iniciam na região basal e parabasal do epitélio. As alterações histopatológicas das células epiteliais displásicas são semelhantes àquelas do carcinoma de células escamosas e incluem:

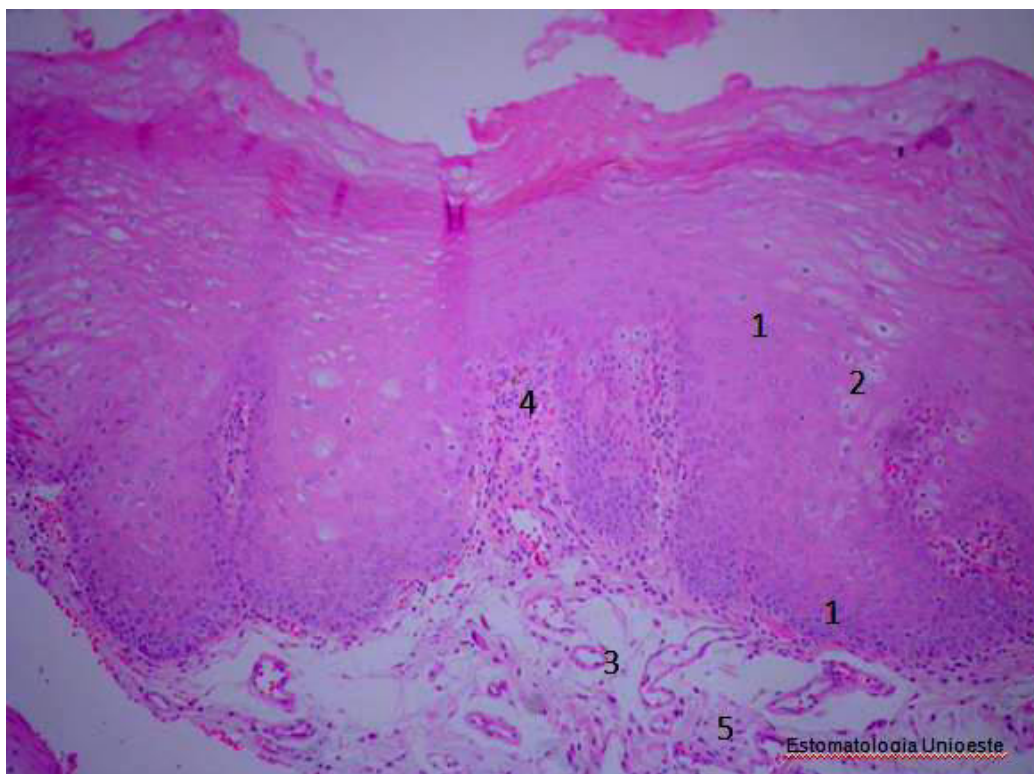
- Núcleos de células aumentadas.
- Nucléolos grandes e proeminentes.
- Aumento da razão núcleo/citoplasma.
- Núcleos *hipercromáticos*<sup>7</sup>.
- Núcleos e células *pleomórficos*<sup>8</sup>.
- *Disceratose*<sup>9</sup>.
- *Aumento da atividade mitótica*<sup>10</sup>.
- *Figuras mitóticas anormais*<sup>11</sup>.

Além disso, as alterações histomorfológicas do epitélio displásico são evidentes no maior aumento e incluem:

- Cristas epiteliais bulbosas ou em forma de gota.
- *Perda de polaridade*<sup>12</sup>.
- *Pérolas de ceratina ou epiteliais*<sup>13</sup>.
- Perda da coesão celular típica.

Quando há displasia epitelial, o patologista utiliza um adjetivo descritivo relacionado à sua "gravidade". A displasia epitelial *branda* refere-se a alterações limitadas às camadas basal e parabasal. A displasia epitelial *moderada* envolve desde a camada basal até a porção média da camada espinhosa. A displasia epitelial *grave* apresenta alterações desde a camada basal até um nível acima da porção média do epitélio. Quando toda a espessura do epitélio está envolvida, o

termo carcinoma *in situ* é usado e é definido como células epiteliais displásicas que se estendem da camada basal à superfície da mucosa bucal. Pode estar presente ainda uma camada de ceratina na superfície e o epitélio pode ser hipertrófico ou atrófico. Esta lesão é considerada por muitos autores como uma lesão malignizável e o aspecto importante do carcinoma *in situ* é que nenhuma invasão ocorreu, apesar das células epiteliais atípicas mostrarem-se exatamente como no carcinoma de células escamosas. A formação de pérolas de ceratina é rara no carcinoma *in situ* e pode indicar a presença de carcinoma de células escamosas invasivo no tecido adjacente. Quando a displasia ductal ocorre, a taxa de recorrência aumenta.



**Figura 3** (Clínica de Estomatologia da Unioeste – Cascavel/PR): Exame histopatológico mostrando: (1) Aumento da espessura da camada espinhosa (acantose), (2) Hiperparaqueratina, (3) Vasos sanguíneos, (4) Infiltrado inflamatório crônico, (5) Tecido conjuntivo.

- **Características radiográficas:** Não apresenta.
- **Diagnóstico:** A definição de leucoplasia é incomum, por seu diagnóstico não depender tanto de aparências definidas, mas sim da exclusão de outras lesões que se apresentam como placas brancas na boca. É indicada biópsia incisional (nos locais cuja aparência é mais característica da hipótese, envolvendo áreas sadias e de tecido lesional leucoplásico). Dependendo da extensão da lesão, outras formas de remoção podem ser discutidas, como a eliminação completa por excisão cirúrgica, eletrocautério, criocirurgia ou ablação a laser (também eficazes).
- **Diagnóstico diferencial:** Linha alba, leucoedema, líquen plano, lúpus eritematoso, CEC (carcinoma espinocelular), ceratose friccional, ceratose da bolsa de tabaco, estomatite nicotínica, leucoedema, nevo branco esponjoso.

- **Manejo e tratamento:** Como a leucoplasia é apenas um termo clínico, o primeiro passo no tratamento é chegar a um diagnóstico histopatológico definitivo. A leucoplasia com displasia epitelial moderada ou em progressão exige uma completa destruição ou remoção, se possível. O procedimento em relação à leucoplasia que apresenta mudança menos grave é guiado pelo tamanho da lesão e pela resposta às medidas mais conservadoras, como o abandono do fumo. É importante o acompanhamento por longo período, pois as recorrências são frequentes e devido à possibilidade de aparecimento de outras leucoplasias. A lesão que não apresenta displasia pode ser poupada de remoção, mas a avaliação clínica a cada seis meses é recomendada devido à possibilidade de progressão.
- **Prognóstico:** De forma geral, 4% das leucoplasias bucais tornam-se carcinomas de células escamosas após o diagnóstico, de acordo com os exames de acompanhamentos. As investigações de acompanhamento têm demonstrado que a transformação carcinomatosa costuma ocorrer dentro de dois a quatro anos após o aparecimento da placa branca. A **leucoplasia delgada** raramente se torna maligna sem demonstrar alguma mudança clínica. A **leucoplasia espessa homogênea** sofre transformação maligna em 1 a 7% dos casos. Uma vez que a superfície se torna granular ou verrucosa, o potencial de transformação maligna passa para 4 a 15%. A **eritroleucoplasia** tem uma média de potencial de transformação de 28%, mas as taxas têm variado de 18 a 47% em diferentes investigações. Quanto maior a gravidade clínica, maior a chance de displasia significativa e a transformação maligna.

- 1 *Displasia:* Termo generalista para designar a ocorrência de anomalias relacionadas ao desenvolvimento de um órgão ou tecido, intimamente relacionadas ao código genético.
- 2 *Mucosa jugal:* Bochecha.
- 3 *Ceratina:* É uma proteína sintetizada por muitos animais para formar diversas estruturas do corpo.
- 4 *Hiperceratose:* Aumento de queratina (hiper: aumento; ceratótico: queratina).
- 5 *Ortoceratina:* Com a ortoceratina, o epitélio apresenta uma camada de células granulares e os núcleos são perdidos na camada de ceratina.
- 6 *Paraceratina:* Com a paraceratina não existe camada de células granulares e os núcleos epiteliais ficam perdidos na camada de ceratina.
- 7 *Hipercromáticos:* Excessivamente cromados ou escuros.
- 8 *Pleomórficos:* De forma anormal.
- 9 *Disceratose:* Ceratinização prematura de células individuais.
- 10 *Aumento da atividade mitótica:* Número excessivo de mitoses.
- 11 *Figuras mitóticas anormais:* Mitoses tripolares, em forma de estrela ou figuras mitóticas, acima da camada basal.
- 12 *Perda de polaridade:* Perda de maturação progressiva em direção à superfície.
- 13 *Pérolas de ceratinas ou epiteliais:* Coleções redondas e focais de células ceratinizadas em camadas concêntricas.

- **Referências:**

1. NEVILLE, B. W. et al. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
2. Clínica de Odontologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE – Cascavel/PR).
3. Laboratório de Histopatologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE – Cascavel/PR).

4. ESCRIBANO-BERMEJO, Marta; BASCONES-MARTÍNEZ, Antonio. **Leucoplasia oral: Conceptos actuales.** Avances en odontoestomatología, v. 25, n. 2, p. 83-97, 2009.