

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

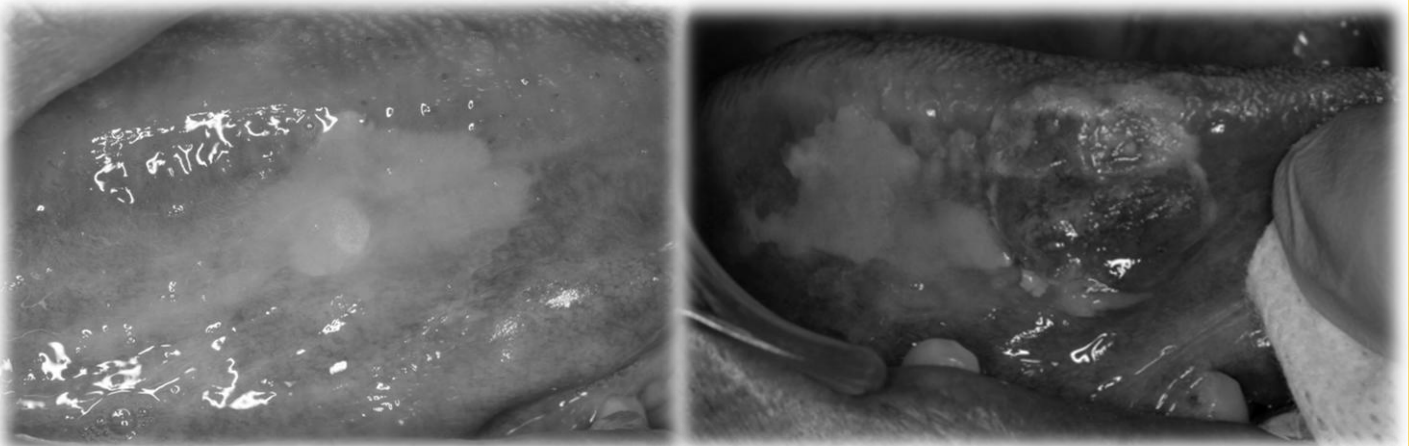
U. PORTO



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Leucoplasia oral e índices de recorrência – Revisão Sistemática

Mestrado Integrado em Medicina Dentária | Monografia de Investigação | Revisão Sistemática



Sara Patrícia Silva Carvalho

Porto, 2014



Dissertação de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

LEUCOPLASIA ORAL E ÍNDICES DE RECORRÊNCIA – REVISÃO SISTEMÁTICA

ESTUDANTE:

Nome Completo: Sara Patrícia Silva Carvalho

Nº do Estudante: 200902415

Contacto telefónico: 915638504

Contacto eletrónico: mimd09034@fmd.up.pt

sara_psilva_@hotmail.com

ORIENTADORA:

Nome Completo: Otília Adelina Pereira Lopes

Grau académico: Doutoramento

Assistente Convidada na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

COORIENTADOR:

Nome Completo: Filipe Poças de Almeida Coimbra

Grau académico: Doutoramento

Professor Auxiliar na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

É o tempo da travessia:

E, se não ousarmos fazê-la,

Teremos ficado, para sempre,

À margem de nós mesmos.

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Otília Lopes, pela responsabilidade e dedicação no seguimento desta monografia. Pelos conhecimentos e sugestões transmitidas. Pelo incentivo e estímulo para a procura de novos saberes.

Ao Professor Doutor Filipe Coimbra, coorientador, pela sua disponibilidade e ajuda na realização de um trabalho cientificamente correto.

Ao Professor Doutor António Mano Azul, que participou ativamente na escolha de um tema atual.

À Dona Delfina Alves, funcionária da biblioteca da FMDUP, pela ajuda no acesso a referências bibliográficas.

Às minhas amigas, que me acompanharam nesta fase final de curso, que compreendem o esforço e tempo cedido na construção deste trabalho. Pelos momentos de descontração e risadas.

À minha irmã e ao resto da minha família, por entenderem a minha ausência nestes últimos meses de trabalho. Pelos bons momentos e pelas palavras que sabem sempre bem ouvir.

Aos meus pais, um obrigado mais que especial, a quem eu devo tudo. O meu curso, o meu ser, a minha vida. Obrigada por se esforçarem e me guiarem para que os meus sonhos se possam concretizar. Pelos conselhos, por estarem sempre ao meu lado, por serem maravilhosos. Obrigada.

ABREVIATURAS

ALA – ácido δ -aminolevulínico

EBV – Vírus Epstein Barr

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

4-HPR – *N-(4-hydroxyphenyl)retinamide*

HPV – Papiloma Vírus Humano

OMS – Organização Mundial de Saúde

ÍNDICE

RESUMO.....	1
PALAVRAS-CHAVE	1
ABSTRACT	2
KEYWORDS.....	2
INTRODUÇÃO.....	3
METODOLOGIA.....	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSSÃO.....	14
TIPO DE TRATAMENTO	14
Cirurgia a <i>laser</i>	14
Cirurgia convencional.....	15
Cirurgia convencional e tratamento coadjuvante com retinoides	16
Criocirurgia	16
Terapia fotodinâmica	17
CASOS ESPECIAIS.....	17
Leucoplasia verrugosa proliferativa	17
Leucoplasia pilosa	18
FATORES DE RISCO.....	18
Tabaco	18
Álcool.....	19
Grau de displasia e lesões não-homogêneas.....	19
Vírus.....	20
CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
ANEXOS.....	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	4
Figura 2	4
Figura 3	4
Diagrama 1	5
Diagrama 2	8
Tabela 1	11

RESUMO

A leucoplasia oral é uma lesão potencialmente maligna que se manifesta clinicamente como uma placa branca, não removível por raspagem. Encontra-se associada a uma taxa de transformação maligna de 3 a 33% em 10 anos, pelo que o diagnóstico histológico e o tratamento são essenciais para a prevenção e intervenção precoce no cancro oral. Estão descritos vários tratamentos para a leucoplasia oral, embora todos eles associados a índices de recorrência. A recorrência é definida como o reaparecimento da leucoplasia no mesmo local onde o tratamento foi efetuado.

O objetivo deste estudo é responder a questões como: qual a associação da recorrência da leucoplasia oral com o tipo de tratamento instituído, e qual a associação da recorrência da leucoplasia oral com os fatores de risco já estabelecidos.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre a recorrência da leucoplasia oral em bases de dados, como a *PUBMED* e a *Science Direct*. Os dados obtidos foram analisados, tendo em conta o ano de publicação e país do estudo, tipo de estudo, qual o tratamento efetuado, o tipo de lesão, fatores de risco associados, o número de pacientes/número de lesões, o período de *follow-up* e a percentagem de casos que recorreram.

Os tratamentos da leucoplasia oral mais utilizados são a cirurgia a *laser* e cirurgia convencional. Obteve-se um intervalo de recorrência das lesões leucoplásicas orais que variou entre 7,14 e 39,5%. Observou-se ainda que as lesões com displasia, lesões com margens de segurança inferiores a 3mm, ou lesões de pacientes com hábitos tabágicos e alcoólicos, recorrem mais facilmente.

A evidência científica reunida neste trabalho sugere que a monitorização de um paciente submetido a tratamento de uma leucoplasia oral deve ser prolongada durante toda a vida e, em caso de recorrência, o exame histológico deve ser repetido, para que o cancro oral possa ser excluído.

PALAVRAS-CHAVE

Leucoplasia; recorrência; tratamento; lesão potencialmente maligna; fatores de risco.

ABSTRACT

Oral leukoplakia is a potentially malignant lesion that manifests clinically as a white patch, not removable by scrapping. A malignant transformation rate of 3-33% in 10 years is associated, so the histological diagnosis and treatment are essential for prevention and early intervention in oral cancer. Treatments for oral leukoplakia are described, however all of them are associated with recurrence rates. Recurrence is defined as the reappearance of leukoplakia at the same place where the treatment was performed.

The aim of this study is to answer questions pointed to the association between oral leukoplakia recurrence and the type of treatment, and to the association between oral leukoplakia recurrence and established risk factors.

A literature search guided to oral leukoplakia recurrence was performed in databases like *PUBMED* and *Science Direct*. Data were analyzed taking into account the year of publication, country, study design, treatment performed, type of lesion, risk factors, size sample, number of lesions, follow-up period and recurrence rate.

In this study oral leukoplakia treatments commonly used include laser surgery and conventional surgery. The recurrence rate ranged between 7,14 and 39,5%. It was also observed that lesions with dysplasia, lesions with safety margins less than 3mm, and lesions of patients with smoking and alcohol habits relapsed more frequently.

The scientific evidence gathered in this study suggests that monitoring of a patient undergoing treatment of oral leukoplakia should be continued throughout life, and in case of recurrence, histological examination should be repeated, so that oral cancer can be excluded.

KEYWORDS

Leukoplakia; recurrence; treatment; potentially malignant lesion; risk factors.

INTRODUÇÃO

Lesões potencialmente malignas podem ocorrer na cavidade oral, nomeadamente, leucoplasia, eritroplasia, fibrose submucosa, queilite actínica (1) e lesões liquenóides, embora exista ainda alguma controvérsia relativamente a estas (2). Estas lesões podem estar associadas a alterações histológicas, como hiperplasia ou displasia, e nos casos mais graves evoluir para carcinoma *in situ* ou carcinoma oral das células escamosas (3). A leucoplasia oral é uma lesão não removível por raspagem, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma “lesão ou placa branca, localizada na mucosa oral, que não pode ser classificada como uma entidade nosológica conhecida” (4-7). Trata-se de uma das lesões potencialmente malignas mais comuns (8-10), pelo que um correto tratamento e rigoroso controlo para prevenção de recorrência e transformação maligna, são fundamentais (9, 10).

Alguns estudos apontam para uma prevalência que varia, a nível global, entre 0,5 e 3,4% (11), e uma taxa de transformação maligna situada de 3 a 33% em dez anos (12). O género masculino e faixas etárias mais avançadas estão mais propensos ao aparecimento de lesões leucoplásicas (13, 14).

A leucoplasia pode surgir em qualquer localização da cavidade oral, contudo é mais frequente na mucosa jugal e nas comissuras labiais (1, 15). Pode surgir isoladamente, como uma lesão única, ou apresentar-se como múltiplas lesões (7, 16).

Embora as causas da leucoplasia oral não estejam, ainda, devidamente esclarecidas, vários fatores têm sido associados, nomeadamente, o tabaco, álcool, infeção por *Candida Albicans* e os Vírus Epstein Barr (EBV), Papiloma Vírus Humano (HPV) e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (13).

Clinicamente existem duas formas de leucoplasia oral, designadamente, a leucoplasia homogénea e a leucoplasia não-homogénea. A primeira caracteriza-se como uma placa branca cujo aspeto ou textura não variam em toda a sua extensão; a segunda apresenta-se como uma placa branca podendo ter associada a cor vermelha, com uma textura irregular, e da qual fazem parte outros subtipos, tais como a eritroleucoplasia e a leucoplasia verrugosa (7, 17). Na leucoplasia verrugosa distinguem-se projeções papilares e pontiagudas, verrugosas, com espessura de queratina variável. Já a eritroleucoplasia é uma lesão que se distingue pela presença

das cores branca e vermelha (4). Existe ainda um outro tipo de leucoplasia muito particular, a leucoplasia pilosa, que não se encontra descrita como uma lesão potencialmente maligna. É uma lesão associada a pacientes portadores dos vírus HIV ou EBV e caracteriza-se por uma placa branca, normalmente bilateral, com vilosidades dispostas verticalmente (18).

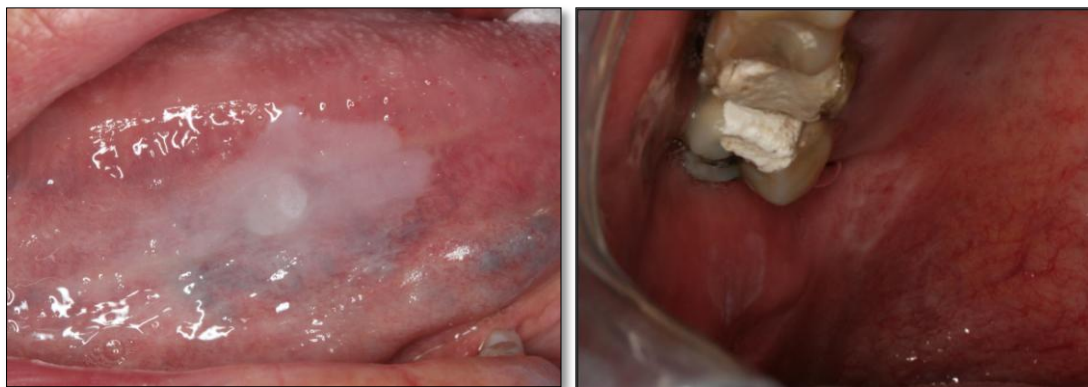


Figura 1 e 2 – Leucoplasias orais homogêneas (imagens cedidas pelo Serviço de Medicina Oral da FMDUP)



Figura 3 – Leucoplasia oral não-homogênea (imagem cedida pelo Serviço de Medicina Oral da FMDUP)

O Médico Dentista ao observar uma lesão ou placa branca procura identificar possíveis fatores causais, para os eliminar, e aguarda durante um período de tempo (duas a três semanas) na tentativa de observar uma regressão da lesão (11). Entre os diagnósticos diferenciais considerados estão incluídos o leucoedema, o nevo branco esponjoso, o *morsicatio bucarum*, a linha alba, o carcinoma escamoso ou verrugoso, o líquen plano oral, entre outros (6).

A persistência da placa branca é uma indicação para a realização de uma biópsia e de um exame histológico, para identificar uma possível displasia, que poderá

preceder uma transformação maligna (11). Histologicamente, pode detetar-se desde um epitélio atrófico a hiperplásico, e ainda a sua associação com displasia (leve, moderada ou severa) (14, 19). No entanto, outras técnicas de diagnóstico poderão ser utilizadas (11). O diagrama 1 sugere uma síntese para o diagnóstico da leucoplasia.

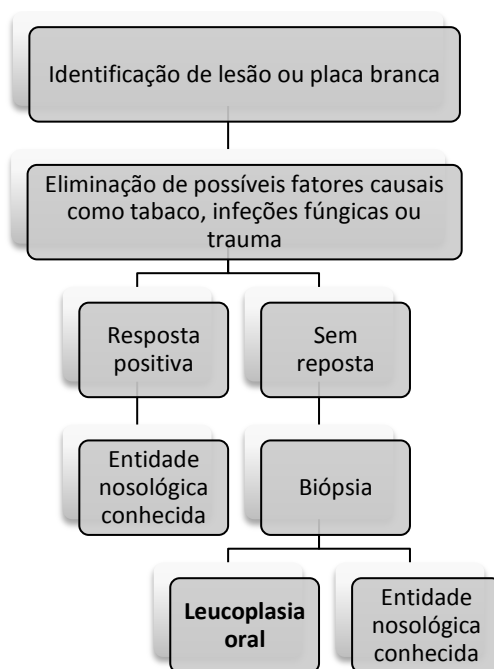


Diagrama 1 – Diagnóstico da leucoplasia oral (Adaptado de: Brouns e colaboradores 2013) (20)

Ainda não há consenso relativamente ao tratamento mais adequado para a leucoplasia oral, mas estão descritas na literatura técnicas cirúrgicas, nomeadamente, cirurgia convencional, cirurgia a *laser*, criocirurgia, ou técnicas não cirúrgicas, como os retinoides (9, 11). Estes tratamentos revelam-se mais ou menos eficazes, dependendo do estudo e estão associados a índices de recorrência. A recorrência é definida como o reaparecimento da leucoplasia no mesmo local onde o tratamento foi efetuado (21). Por outro lado, se ocorrer num local diferente, deve ser referida como uma nova lesão leucoplásica (8).

Estão descritos valores de recorrência para a leucoplasia oral de 7,7 a 38,1%, aproximadamente (10).

A associação de um maior índice de recorrência a um tipo de tratamento ou a outro ainda não está devidamente estabelecida (9, 11). Ainda assim, a excisão com bisturi ou ablação com *laser* têm sido os tratamentos mais defendidos para as lesões

potencialmente malignas, principalmente se a biópsia for positiva para displasia (3). Ainda dentro das modalidades de tratamento, é importante incluir a mudança de hábitos, nomeadamente, no que respeita ao álcool e tabaco (22).

Pelo exposto, decidiu-se elaborar uma revisão sistemática para reunir a melhor evidência disponível, que aborda questões como: qual a associação da recorrência da leucoplasia oral com o tipo de tratamento instituído, e qual a associação da recorrência da leucoplasia oral com os fatores de risco já estabelecidos.

METODOLOGIA

Para a realização da presente revisão sistemática foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados como a *PUBMED* e a *Science Direct*, nos meses de Novembro a Abril de 2014.

Na *PUBMED* realizou-se a pesquisa de artigos tendo em conta as palavras-chave “*leukoplakia recurrence*”. Numa primeira fase limitou-se a pesquisa a artigos de ensaios clínicos, tendo sido encontrados vinte e quatro artigos, dos quais se descartaram catorze dada a sua não relevância para o tema. Dos dez artigos selecionados todos eram pertinentes para o tema em estudo. Filtrou-se a pesquisa para revisão sistemática, selecionando-se dois dos quatro artigos obtidos. Encontraram-se também doze artigos de revisão, tendo sido apurados dois, pela sua relação com a recorrência da leucoplasia oral.

Na base de dados *Science Direct*, usaram-se as mesmas palavras-chave, obtendo-se cerca de dois mil artigos. Foram selecionados os artigos mais orientados para o tema, tendo-se obtido catorze, que eram, sobretudo artigos de revisão. Os restantes não se encontravam diretamente relacionados com o estudo da recorrência das lesões leucoplásicas orais.

No diagrama 2 encontra-se esquematizado o processo de recolha da bibliografia usada para o presente trabalho de revisão sistemática, nas bases de dados *PUBMED* e *Science Direct*.

Algumas das referências utilizadas foram cedidas pela orientadora da monografia e outras referenciadas por outros autores.

Os critérios de inclusão compreenderam estudos de ensaios clínicos sobre o tratamento da leucoplasia oral e que referissem a percentagem de casos tratados que recorreram ou que malignizaram. De realçar, que as transformações malignas só foram consideradas recorrências se ocorreram após o tratamento; casos de transformações malignas que se desenvolveram sem que tenha sido efetuado qualquer tipo de tratamento, não foram incluídos no estudo. Nos filtros de busca não foi incluída a data da publicação ou a dimensão da amostra, devido à dificuldade em aceder integralmente a todos os artigos. Ainda assim, a grande maioria das referências bibliográficas é dos últimos catorze anos.

A análise da bibliografia foi efetuada tendo em conta o ano de publicação e país do estudo, tipo de estudo, qual o tratamento efetuado, o tipo de lesão, fatores de risco associados, o número de pacientes/número de lesões, o período de *follow-up* e a percentagem de casos que recorreram. De notar que, quando não era mencionado o número de lesões, considerou-se este número igual ao número de pacientes, ou seja, cada paciente seria portador de uma única lesão. A percentagem de recorrência teve em conta o número de lesões e não apenas o número de pacientes. Estes dados foram organizados na Tabela I e posteriormente analisados e discutidos.

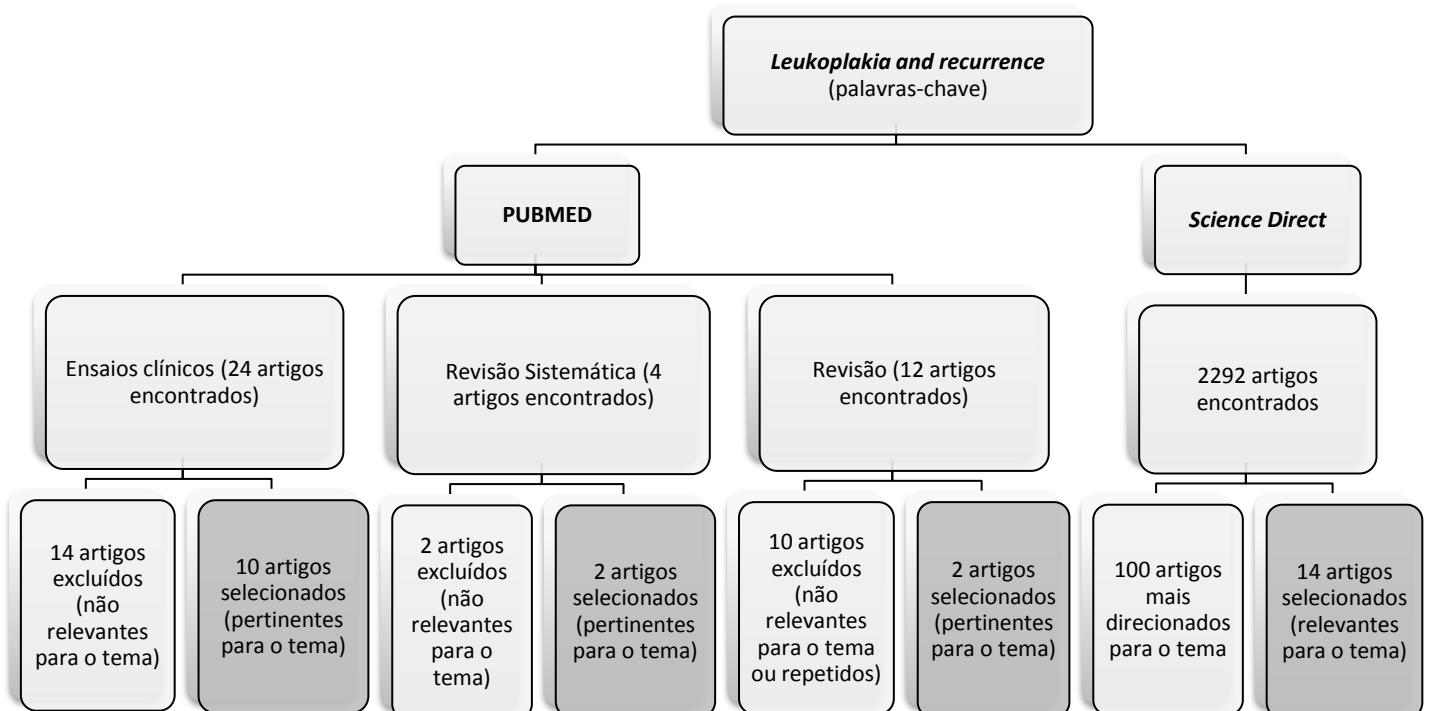


Diagrama 2 – Esquematização do processo de pesquisa bibliográfica

RESULTADOS

Um total de 18 artigos foi analisado no âmbito do tema recorrência da leucoplasia oral. Dos artigos analisados, 15 foram publicados entre 2001 e 2012, em revistas com fator de impacto. Os dados recolhidos foram organizados numa tabela (Tabela I), onde se encontram descritos os parâmetros estudados, nomeadamente, ano de publicação, país, tipo de estudo, opção de tratamento, tipo de lesões, fatores de risco associados, número de pacientes, número de lesões, período de *follow-up* e taxa de recorrência das lesões leucoplásicas.

Os estudos dos artigos selecionados foram realizados em vários países, designadamente, dois no Japão, dois nos Estados Unidos da América, dois na Austrália, dois no Reino Unido, dois no Brasil, dois em Itália, dois na Holanda e um na Polónia, Índia, Turquia e República da China.

Dos artigos presentes na Tabela I, doze tratam-se de estudos observacionais. Nos presentes artigos, o autor controlou apenas a exposição, ou seja, escolheu um tipo de tratamento, no entanto, seguidamente, limitou-se a observar a evolução dos casos, registando o número de casos recorrentes e as suas condições. Nos restantes artigos, os autores realizaram ensaios clínicos, dos quais faziam parte grupos de pacientes sujeitos a diferentes tratamentos que foram, posteriormente, comparados em termos de recorrência.

A cirurgia a *laser* foi o tratamento mais utilizado, tendo sido descrito em dez dos estudos selecionados. Nos casos de cirurgia a *laser*, nove autores utilizaram o *laser* CO₂, dois optaram também pelo *laser* KTP e mais três pelo *laser* Nd:YAG. Também se encontra descrito o tratamento com *laser* díodo ou árgon na terapia fotodinâmica (um artigo). Já a cirurgia convencional foi a terapêutica escolhida em cinco artigos. Foram identificados, ainda, outros tipos de tratamento, nomeadamente criocirurgia (descrita em apenas um artigo), cirurgia convencional com terapêutica coadjuvante com retinoide (um estudo de ensaio clínico) ou cirurgia convencional com tratamento coadjuvante com antiviral (descrito em apenas um dos artigos, quando o tipo de lesão foi a leucoplasia verrugosa). Nos artigos referentes exclusivamente a leucoplasia pilosa, o tratamento de eleição foi a aplicação tópica de resina de podofilina e a associação da mesma com creme de penciclovir ou aciclovir.

As lesões descritas nos artigos incluíam lesões leucoplásicas homogêneas e não-homogêneas, com exceção de quatro artigos. Nas leucoplasias não-homogêneas incluíram-se as seguintes: leucoplasia verrugosa, nodular, ulcerativa, e eritroleucoplasia. Num único artigo foi estudada apenas a recorrência da lesão leucoplásica verrugosa (não-homogênea) e noutros dois estudos a leucoplasia pilosa, um caso especial, como já referido.

Após a análise da Tabela I, constatou-se que os fatores de risco mais comumente associados à leucoplasia oral são os hábitos tabágicos e alcoólicos. A associação destes dois fatores foi referenciada por nove autores. O tabaco foi também referido como fator isolado em três artigos. No caso do estudo referente à leucoplasia verrugosa, estes fatores não foram relacionados, mas sim o Papiloma Vírus Humano (HPV). Os vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Epstein-Barr (EBV) foram referidos como fatores de risco nos artigos sobre leucoplasia pilosa. Noutros dois estudos, os autores referenciaram o género, história prévia de carcinoma, lesões múltiplas, lesões não-homogêneas e o grau de displasia como potenciais agravantes. Não foram referenciados fatores de risco em dois dos artigos selecionados.

As amostras populacionais selecionadas nos estudos variaram entre onze e duzentos indivíduos. Quanto ao número de lesões leucoplásicas obtiveram-se valores entre dezoito e duzentos e oitenta e dois.

O período de *follow-up*, ou seja, o tempo durante o qual as lesões foram sendo controladas após o seu tratamento, variou entre sete meses e treze anos (156 meses), sendo estes dados valores aproximados.

Relativamente aos valores da taxa de recorrência das lesões leucoplásicas orais, obteve-se um intervalo que variou entre 7,14% e 39,5%. Contudo, no único artigo que incluiu apenas leucoplasias verrugosas obteve-se uma taxa de recorrência de 72%. Por outro lado, quando as lesões de leucoplasia pilosa foram tratadas com resina de podofilina associada a creme de aciclovir não se observou o aparecimento de lesões recorrentes. Estes últimos resultados foram excluídos do intervalo acima referido. Foram incluídas nos valores anteriormente descritos, pequenas recorrências, recorrências completas e transformações malignas que ocorreram após o tratamento, ou seja, sempre que no mesmo local surgiu o aparecimento de novas leucoplasias.

Tabela I – Resultados sobre as taxas de recorrência da leucoplasia oral										
Autores	Ano	País	Tipo de estudo	Tratamento	Tipos de lesão	Fatores de risco	Nº pacientes	Nº lesões	Período de follow-up	Recorrência (%)
Ishii e colaboradores (10)	2003	Japão	Estudo observacional	Cirurgia com <i>laser</i> CO ₂ , Nd:YAG e KTP	Leucoplasia homogénea e não-homogénea (verrugosa, nodular e eritroleucoplasia)	-	-	82	156 meses (13 anos)	29,30%
Kuribayashi e colaboradores (9)	2012	Japão	Estudo observacional	Cirurgia convencional	Leucoplasia homogénea e não-homogénea	17,3% fumadores 38,5% hábitos alcoólicos	52	53	60 meses (5 anos)	15,10%
Silverman Jr e colaboradores (15)	1984	E.U.A	Estudo observacional	Cirurgia convencional	Leucoplasia homogénea e verrugosa	73% fumadores	61	-	86,4 meses (7,2 anos)	34,43%
Bernard Lim e colaboradores (5)	2010	Austrália	Ensaio clínico	Cirurgia com <i>laser</i> KTP	Leucoplasias homogéneas, não-homogéneas e eritroplasias	70% fumadores ou ex-fumadores 23% hábitos alcoólicos	30	35	41 meses	25,00%
				Cirurgia com <i>laser</i> CO ₂	Leucoplasias homogéneas, não-homogéneas e eritroplasias	71% fumadores ou ex-fumadores 24% hábitos alcoólicos	45	47	43 meses	39,50%
Kawczyk-Krupka e colaboradores (23)	2012	Polónia	Ensaio clínico	Terapia fotodinâmica com <i>laser</i> diodo 630nm e 20% ALA	Leucoplasia homogénea e não-homogénea	40% fumadores	30	-	49 meses	37,00%
				Terapia fotodinâmica com <i>laser</i> árgon 635nm e 10% ALA	Leucoplasia homogénea e não-homogénea	33,3% fumadores	18	-	7 meses	11,00%
				Criocirurgia	Leucoplasia homogénea e não-homogénea	45,9% fumadores	37	-	52 meses	24,00%
Pandey e colaboradores (24)	2001	Índia	Estudo observacional	Cirurgia convencional	Leucoplasia verrugosa, nodular, ulcerativa e eritroleucoplasia	Tabaco e álcool	59	-	12-37 meses	10,10%

LEUCOPLASIA ORAL E ÍNDICES DE RECORRÊNCIA – REVISÃO SISTEMÁTICA

Chandu e colaboradores (25)	2005	Austrália	Estudo observacional	Cirurgia com <i>laser</i> CO ₂	Leucoplasia, eritroleucoplasia e eritroplasia	37% ex-fumadores 37% fumadores 27% hábitos alcoólicos	43	69	47,2 meses	28,90%
Chiesa e colaboradores (26)	2005	Itália	Ensaio clínico	Cirurgia convencional e tratamento coadjuvante com 4-HPR (retinoide)	Leucoplasia homogénea e não-homogénea	49% fumadores 31% ex-fumadores 81% hábitos alcoólicos	84	-	78 meses	22,61%
				Cirurgia convencional	Leucoplasia homogénea e não-homogénea	52% fumadores 24% ex-fumadores 77% hábitos alcoólicos	86	-	78 meses	29,07%
Yalcinkaya e colaboradores (27)	2005	Turquia	Estudo observacional	Cirurgia com <i>laser</i> CO ₂	Leucoplasia homogénea e leucoplasia verrugosa erosiva	50% fumadores 35,8% fumadores e hábitos alcoólicos	14	22	60 meses (5 anos)	7,14%
Femiano e colaboradores (28)	2001	Reino Unido	Ensaio clínico	Cirurgia convencional	Leucoplasia verrugosa proliferativa	100% Papiloma Vírus Humano	25	-	18 meses	72,00%
				Cirurgia convencional e tratamento coadjuvante com antiviral	Leucoplasia verrugosa proliferativa	100% Papiloma Vírus Humano	25	-	18 meses	16,00%
Jerjes e colaboradores (29)	2012	Reino Unido	Estudo observacional	Cirurgia com <i>laser</i> CO ₂	Leucoplasia homogénea, não-homogénea e eritroplasia	51,9% fumadores 36,4% ex-fumadores 96,1% hábitos alcoólicos	77	123	77 meses (6,4 anos)	19,50%
Schoelch e colaboradores (30)	1999	E.U.A	Estudo observacional	Cirurgia com <i>laser</i> CO ₂ e Nd:YAG	Leucoplasia homogénea, eritroleucoplasia e leucoplasia verrugosa	51,4% fumadores	55	-	32 meses	38,2%
van der Hem e colaboradores (31)	2005	Holanda	Estudo observacional	Cirurgia com <i>laser</i> CO ₂	Leucoplasia homogénea e não-homogénea (verrugosas e ulcerativa)	-	200	282	52 meses	10,9%

LEUCOPLASIA ORAL E ÍNDICES DE RECORRÊNCIA – REVISÃO SISTEMÁTICA

Moura e colaboradores (32)	2010	Brasil	Ensaio clínico	Resina de podofilina a 25%	Leucoplasia pilosa	100% HIV	11	21	12 meses	14,3%
				Resina de podofilina a 25% e creme de penciclovir a 1%	Leucoplasia pilosa	100% HIV	13	20	12 meses	35%
				Resina de podofilina a 25% e creme de aciclovir a 5%	Leucoplasia pilosa	100% HIV	14	23	12 meses	0%
Montebugnoli e colaboradores (33)	2012	Itália	Estudo observacional	Cirurgia com <i>laser</i> Nd:YAG	Leucoplasia	46,2% fumadores 30,8% hábitos alcoólicos	13	-	35 meses	15,4%
M. Moura e colaboradores (34)	2007	Brasil	Ensaio clínico	Resina de podofilina a 25%	Leucoplasia pilosa	HIV e EBV	-	18	12 meses	11,2%
				Resina de podofilina a 25% e creme de aciclovir a 5%	Leucoplasia pilosa	HIV e EBV	-	24	12 meses	0%
P. J. J. Gooris e colaboradores (35)	1999	Holanda	Estudo observacional	Cirurgia com <i>laser</i> CO ₂	Leucoplasia homogénea e não-homogénea (lábio inferior)	87% género masculino 69,6% fumadores 82,6% hábitos alcoólicos 69,6% carcinoma do lábio	23	27	21 meses	14,8%
S. Yang e colaboradores (21)	2011	República da China	Estudo observacional	Cirurgia com <i>laser</i> CO ₂	Leucoplasia homogénea e não-homogénea	76,3% fumadores 57,9% mastigam bétetele 50% múltiplas lesões 37,7% lesões não-homogéneas Grau de displasia	114	-	41 meses	17,5%

DISCUSSÃO

TIPO DE TRATAMENTO

Cirurgia a *laser*

Com esta revisão constatou-se que o tratamento mais comum na leucoplasia oral foi a cirurgia com *laser*, que apresentou uma taxa de recorrência entre 7,14 e 39,5%. Dentro deste grupo, o *laser* CO₂ foi o que apresentou melhores resultados, com uma taxa de recorrência de 7,14% (27). Embora a dimensão da amostra neste estudo fosse pequena (n=14), o período de *follow-up* é considerado razoável, pois as lesões foram controladas durante 5 anos. Apenas uma lesão recorreu, respeitante a um paciente que não abandonou os hábitos tabágicos (27). Também no estudo de *van der Hem* e colaboradores, se aferiu um valor de recorrência reduzido (10,9%) com este tratamento. A amostra era mais alargada, de 282 lesões, que foram controladas durante 52 meses e de onde constavam leucoplasias homogêneas e não-homogêneas, pelo que se depreende que houve um bom resultado com a cirurgia com *laser* CO₂. Neste estudo, as lesões foram removidas com margens de segurança de cerca de 3mm (31). Por outro lado, no estudo de *Schoelch* e colaboradores obteve-se um dos valores mais elevados de recorrência no que diz respeito à cirurgia com *laser*, neste caso, *laser* CO₂ e Nd:YAG, com cerca de 38,2% (30). Este valor pode ser explicado por incluir um maior número de lesões leucoplásicas verrugosas proliferativas em relação aos estudos anteriores, já que a maior parte delas recorreu. No estudo referido, não foi possível relacionar a recorrência com a localização das lesões ou com o tipo de *laser*, mas sim com o grau de displasia, observando-se que as leucoplasias que apresentavam displasia recorreram mais. Teve-se o cuidado de remover as lesões com margens que incluíam mucosa saudável (30). Num outro estudo, foi possível relacionar a recorrência com o tipo de *laser*, e observou-se que o *laser* KTP apresentou valores de recorrência mais reduzidos que o *laser* CO₂, com uma diferença de 14,5% (5). No entanto, vários fatores podem ter contribuído para estes resultados, nomeadamente o tamanho da amostra (47 lesões) e período de *follow-up* (43 meses), ambos maiores no grupo tratado com *laser* CO₂, assim como diferentes padrões térmicos de cada *laser* e as

características histológicas das leucoplasias. Adicionalmente, o grupo de lesões tratadas com *laser* CO₂ apresentava maior grau de displasia, alterações liquenóides e actínicas, que podem ter influenciado este maior valor (5).

Em alguns dos estudos selecionados, os autores optaram pela excisão e pela vaporização das lesões, não referindo margens de segurança (10, 25). Por outro lado, nos estudos de *Yang* e *van der Hem*, está descrita a remoção das leucoplasias com margens de segurança de, aproximadamente, 3mm (21, 31).

A cirurgia a *laser* tem uma série de vantagens relativamente à cirurgia convencional, nomeadamente, melhor controlo de hemorragia, boa cicatrização (21, 33) e menor dano aos tecidos adjacentes (21). No entanto, também está descrito na literatura um atraso na regeneração do epitélio, bem como uma maior dificuldade na realização de biópsias (10).

Cirurgia convencional

A cirurgia convencional (excisão cirúrgica com bisturi) também é um dos tratamentos mais descritos. A taxa de recorrência oscilou entre 10,1 e 34,43%, valores muito próximos aos da cirurgia a *laser*. Entre os 5 estudos que realizaram cirurgia convencional, o estudo de *Pandey* e colaboradores, registou o valor mais baixo de recorrência (10,1%). Ainda assim, o autor salienta a importância do abandono dos hábitos alcoólicos e tabágicos para a diminuição da recorrência e refere esta como uma desvantagem associada a este tipo de tratamento (24). Enquanto *Silverman Jr* e colaboradores registaram o valor mais alto de recorrência, 34,43%, respeitante a uma amostra de 61 pacientes, que foram vigiados durante aproximadamente 7 anos (15). Esta diferença de resultados pode dever-se ao tempo de *follow-up*, substancialmente menor no estudo de *Pandey* e colaboradores e à experiência e perícia do operador, isto porque, fatores como o tamanho da amostra, o tipo de lesões e fatores de risco eram semelhantes nesses dois estudos (15, 24).

No entanto, a cirurgia convencional nem sempre é uma técnica fácil para o Médico Dentista, principalmente se as lesões forem de grandes dimensões e difusas, ou de difícil acesso, dificultando a realização de margens de segurança (24).

É fundamental que seja efetuada uma monitorização rigorosa após o tratamento da leucoplasia oral, para que possíveis alterações, clínicas ou histológicas, possam ser detetadas precocemente (36). Por exemplo, no estudo de *Schepman* e colaboradores, sete dos oito pacientes tratados com cirurgia, apresentaram lesões recorrentes que seguidamente evoluíram para carcinoma (37).

Cirurgia convencional e tratamento coadjuvante com retinoides

Outros autores, como *Chiesa* e colaboradores, obtiveram valores de 29,07% para o tratamento cirúrgico, e de 22,61% para a associação da cirurgia com o retinoide *N-(4-hydroxyphenyl)retinamide* (4-HPR) (26). Neste caso, estes valores são respeitantes a lesões recorrentes e novas lesões leucoplásicas, de uma amostra de 84 pacientes com um período de *follow-up* de, aproximadamente, 6 anos e meio. Após a cirurgia, os pacientes submetidos a tratamento com retinoides, seguiram a seguinte prescrição terapêutica: 200 mg/dia de 4-HPR durante 1 ano. Constatou-se que a cirurgia convencional, associada à administração de retinoides, permitia uma diminuição da recorrência e do aparecimento de novas leucoplasias. Está descrito que os retinoides contribuem para uma diminuição da transformação maligna e evolução tumoral (26). Apesar de haver um bom resultado no tratamento da leucoplasia com a administração de retinoides, existe o problema da toxicidade, principalmente se usados durante longos períodos de tempo (38). Reações adversas associadas ao retinoide, como queilite, conjuntivite, alopecia e eritema facial também têm sido referenciadas (39).

Ribeiro e colaboradores também defendem o tratamento não cirúrgico, mas apenas se a displasia se encontrar num estadio inicial. Este tipo de terapêutica é vantajosa, principalmente se os pacientes apresentarem contra-indicações para a realização de cirurgia, ou no caso de a lesão ser de grande dimensão. No entanto, se o exame histológico revelar displasia moderada ou severa, os autores preconizam o tratamento cirúrgico (14).

Criocirurgia

A criocirurgia, no estudo de *Kawczyk-Krupka* e colaboradores, revelou-se uma técnica relativamente efetiva, sobretudo em casos de lesões múltiplas e superficiais.

Numa amostra de 37 pacientes, vigiados durante 52 meses, obtiveram um valor de recorrência de cerca de 24%. No caso de múltiplas lesões, este tipo de terapia necessita de várias sessões para que possa ser mais efetivo (23). Em contrapartida, *Lodi* e colaboradores, referem que a criocirurgia não traz grandes vantagens, uma vez que origina cicatrizes e contração dos tecidos, o que acaba por dificultar a avaliação do reaparecimento de lesões nesse local (40). A dor e edema originados pela criocirurgia tornam a recuperação pós-operatória mais difícil (10).

Está descrita na literatura uma média de recorrência de 13 a 25% para a criocirurgia, enquanto para a cirurgia convencional estão descritos valores de 10 a 35%, e cerca de 6 a 22% para a cirurgia com *laser* CO₂ (35).

Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica é uma técnica cirúrgica minimamente invasiva, na qual agentes fotossensibilizantes atingem o tecido alvo e provocam destruição celular (41). No estudo de *Kawczyk-Krupka* e colaboradores obteve-se uma taxa de recorrência de 37% para a terapia fotodinâmica com o *laser* diodo, e um valor de 11% para a mesma terapia mas, neste caso, com *laser* árgon (23). Embora pareça haver um melhor resultado com a terapia fotodinâmica recorrendo ao *laser* árgon, as amostras e o período de *follow-up* foram diferentes. No primeiro grupo o período de controlo foi de 49 meses, enquanto no segundo foi de apenas 7 meses (23).

CASOS ESPECIAIS

Leucoplasia verrugosa proliferativa

No caso da leucoplasia verrugosa proliferativa, a sua recorrência não se incluiu na taxa apresentada no capítulo dos resultados, no sentido de não enviesar os mesmos, já que este tipo de lesão, além de muito resistente a quase todos os tipos de tratamento, quase sempre recorre (28), estando também associada a um forte potencial de malignização (42, 43) que contribui para uma taxa de mortalidade ligeiramente elevada (42). *Femiano* e colaboradores realizaram um estudo onde associaram o tratamento cirúrgico à administração de um antiviral, uma vez que o HPV

é o fator causal mais comum, e com isso conseguiram reduzir o valor de recorrência de 72% para 16% (28).

Leucoplasia pilosa

Embora se tenha incluído neste estudo artigos sobre leucoplasia pilosa, esta é um caso muito particular, pois difere das outras lesões, em termos de etiologia e potencial de malignização, e por isso deve ser devidamente diagnosticada e diferenciada das restantes. Os artigos incluídos referem-se ao mesmo autor, *Moura* e colaboradores, dizem respeito a amostras com um máximo de 24 lesões e um período de *follow-up* de 12 meses. A terapêutica eleita por *Moura* e colaboradores, foi a utilização de resina de podofilina e de pomada de aciclovir ou penciclovir (32, 34). Neste caso, os fatores etiológicos mais referidos são os vírus HIV e EBV, daí o estudo da associação da resina com a terapêutica antiviral tópica. Nos dois estudos da autora supracitada, o tratamento da leucoplasia pilosa com resina de podofilina a 25% e creme de aciclovir a 5% revelou ser mais eficaz, com uma taxa de recorrência nula, e portanto com uma resolução de todos os casos (32, 34). Este tipo de terapia, além de permitir uma ótima resolução destas lesões, apresenta custos e efeitos adversos mais reduzidos, ao mesmo tempo que evita a administração de mais drogas sistémicas (32, 34). O número limitado de estudos, o tamanho da amostra e o período de *follow-up* não nos permitem tirar conclusões mais alargadas.

FATORES DE RISCO

Tabaco

O tabaco é um fator de risco estabelecido para o desenvolvimento da leucoplasia oral (5, 21, 24, 25, 27, 29). Já em 1969 se refletia sobre a influência do tabaco na leucoplasia. De facto, notou-se que quando os pacientes abandonavam os hábitos tabágicos, as lesões em fases iniciais tinham tendência a regredir (44). Na literatura recente, estudos como o de *Yalcinkaya* e colaboradores e o de *Yang*, sustentam a relação da recorrência da leucoplasia oral com a permanência do hábito (21, 27). *Gooris* e colaboradores constataram, no seu estudo, uma maior tendência

para recorrer as lesões de pacientes fumadores e do gênero masculino (35). A evidência científica reunida sugere ser fundamental o abandono destes hábitos e o rigoroso controlo dos pacientes e das lesões, a fim de evitar recorrências (24, 25).

Álcool

A relação do álcool, como fator de risco independente, com a leucoplasia oral ainda não está bem estabelecida (45), ao contrário do que acontece para a associação do tabaco com o consumo imoderado de álcool (6).

Adicionalmente, alguns autores defendem que o álcool também é considerado um indicador de mau prognóstico para as lesões potencialmente malignas (25, 29). Parece ser mais eficaz o tratamento destas lesões quando os hábitos alcoólicos são abandonados, caso contrário tendem a recorrer (2).

Grau de displasia e lesões não-homogéneas

Como já foi referido, o grau de displasia também tem relação com a recorrência (21, 25, 35). A displasia pode ser definida como uma alteração do epitélio escamoso estratificado, e caracteriza-se por atipia celular e perda de maturação e estratificação, sendo mais comumente associada a leucoplasias não-homogéneas (46). *Chandu* e colaboradores constataram no seu estudo um maior número de casos recorrentes quando as lesões apresentavam displasia severa ou carcinoma *in situ*. Também nestes casos, se observou um maior número de transformações malignas (25). Conclusão semelhante foi obtida no estudo de *Yang* e colaboradores, onde as lesões não-homogéneas e com maior grau de displasia ou carcinoma *in situ*, foram as que mais recorreram. Importante notar que a maioria das transformações malignas ocorreu em lesões leucoplásicas recorrentes (21). Em contrapartida, *Gomes* e colaboradores, não comprovaram que existe uma maior ou menor tendência de transformação maligna, relativamente às novas lesões leucoplásicas (47).

Os autores *Yang* e colaboradores conseguiram ainda relacionar a presença de múltiplas lesões com valores de recorrência mais elevados (21). Num estudo de *Diajil* e colaboradores, sobre a evolução clínica de lesões potencialmente malignas, onde a maioria eram lesões leucoplásicas, a leucoplasia não-homogénea e as lesões que

apresentavam displasia, revelaram um maior índice de recorrência (2). *Deppe* e colaboradores chegaram a uma conclusão semelhante, pois no seu estudo as lesões leucoplásicas que recorrem eram do tipo não-homogêneo (48).

Por vezes, as margens da lesão não são devidamente identificadas, permanecendo após o tratamento cirúrgico um epitélio alterado com displasia e desorganização das células escamosas. Tal situação pode dar aso à recorrência ou transformação maligna da leucoplasia (10). No estudo de *Kuribayashi* e colaboradores, observou-se também uma maior tendência à recorrência quando se identificaram margens comprometidas, com alterações epiteliais, ou margens de ressecção inferiores a 3mm (9).

Vírus

Os vírus, nomeadamente o HPV, HIV e EBV também têm um papel importante no desenvolvimento de lesões leucoplásicas, particularmente nas leucoplasias pilosa e verrugosa (28, 32, 34). Na leucoplasia pilosa, os vírus HPV e EBV funcionam essencialmente como fatores etiológicos (32, 34). Na leucoplasia verrugosa, o HPV além de estar descrito como fator etiológico, é um potencial fator de risco para a recorrência e transformação maligna (28). Encontra-se referido na literatura a relação do HPV com as lesões orais que apresentam displasia, bem como a sua importância como fator de risco para o cancro oral (49). Estas lesões podem mesmo tornar-se mais resistentes às opções terapêuticas usuais e, conseqüentemente, apresentar uma maior recorrência.

CONCLUSÃO

Todos os tratamentos descritos para a leucoplasia oral estão associados a recorrência. Independentemente das vantagens e desvantagens de um ou outro tipo de tratamento, os valores de recorrência são muito idênticos, podendo variar de 7 a 39%.

Os cuidados a ter para minimizar a recorrência da leucoplasia oral passam pelo abandono dos hábitos nocivos, como álcool e tabaco, bem como pela excisão da lesão com margens de tecido saudável com pelo menos 3mm.

A evidência científica reunida neste trabalho sugere também que a monitorização de um paciente submetido a tratamento de uma leucoplasia oral deve ser prolongada durante toda a vida e, em caso de recorrência, o exame histológico deve ser repetido, para que o cancro oral possa ser excluído.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dantas da Silveira EJ. LM, Silva LMM. Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. *J Bras Patol Med Lab.* 2009;45(3):233-8.
2. Diajil A, Robinson CM, Sloan P, Thomson PJ. Clinical outcome following oral potentially malignant disorder treatment: a 100 patient cohort study. *International journal of dentistry.* 2013;2013:809248.
3. Arnaoutakis D, Bishop J, Westra W, Califano JA. Recurrence patterns and management of oral cavity premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2013;49(8):814-7.
4. Neville BW DD, et al. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 2nd, editor. USA: W.B. Saunders Company; 2002.
5. Lim B. SA, Chandu A. Treatment of Oral Leukoplakia with Carbon Dioxide and Potassium-Titanyl-Phosphate Lasers: a comparison. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:597-601.
6. Calatayud A. ER, Sebastián J.V., Jiménez O., Barona C. La leucoplasia oral: definición de parámetros clínicos, histopatológicos y moleculares y actitud terapéutica. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:669-84.
7. Seo J. UE, Zambom CE., Pedron IG., Ceccheti MM. Use of retinoids in the treatment of oral leukoplakia: review. *Rev Clin Pesq Odontol.* 2010;6(2):149-54.
8. van der Waal I, Axell T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 2002;38(6):521-6.
9. Kuribayashi Y, Tsushima F, Sato M, Morita K, Omura K. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology.* 2012;41(9):682-8.
10. Ishii J. FK, Komori T. Laser Surgery as a Treatment of Oral Leukoplakia. *Oral Oncology.* 2003;39:759-69.
11. Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, et al. How should we manage oral leukoplakia? *The British journal of oral & maxillofacial surgery.* 2013;51(5):377-83.
12. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010;46(6):414-7.
13. Pietruska M, Sobaniec S, Bernaczyk P, Cholewa M, Pietruski JK, Dolinska E, et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis and photodynamic therapy.* 2014;11(1):34-40.

14. Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *International journal of dentistry*. 2010;2010:186018.
15. Silverman S. GM, Lozada F. Oral Leukoplakia and Malignant Transformation: a follow-up study of 257 patients. *Cancer*. 1984;53:563-8.
16. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol*. 1997;33(5):291-301.
17. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Systematic review of randomized trials for the treatment of oral leukoplakia. *Journal of dental education*. 2002;66(8):896-902.
18. Kaiser MR. NM, Pistóia AD., Pistóia GD. Contribuição ao estudo da leucoplasia pilosa - Revisão da literatura. *Saúde*. 2004;3(1-2):5-11.
19. Liu W, Wang YF, Zhou HW, Shi P, Zhou ZT, Tang GY. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC cancer*. 2010;10:685.
20. Brouns ER, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglou H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2013;18(1):e19-26.
21. Yang S. TC, Lee Y., Chen T. Treatment Outcome of Dysplastic Oral Leukoplakia with Carbon Dioxide Laser - Emphasis on the Factors Affecting Recurrence. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:78-87.
22. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol*. 2006;42(5):461-74.
23. Kawczyk-Krupka A, Waskowska J, Raczowska-Siostrzonek A, Kosciarz-Grzesiok A, Kwiatek S, Straszak D, et al. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2012;9(2):148-55.
24. Pandey M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R, Abraham EK, Jacob BJ, et al. Evaluation of surgical excision of non-homogeneous oral leukoplakia in a screening intervention trial, Kerala, India. *Oral Oncol*. 2001;37(1):103-9.
25. Chandu A, Smith AC. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005;34(4):396-400.
26. Chiesa F, Tradati N, Grigolato R, Boracchi P, Biganzoli E, Crose N, et al. Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: long-term results. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2005;115(4):625-9.
27. Yalcinkaya S.E. DA, Olgac V., Ozbayrak S. CO2 Laser Management of Leukoplakias: A Clinical Follow-up. *J Oral Laser Applications*. 2005;5:91-102.

28. Femiano F, Gombos F, Scully C. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2001;30(4):318-22.
29. Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Al-Khawalde M, Morcos M, Mosse CA, et al. CO2 laser of oral dysplasia: clinicopathological features of recurrence and malignant transformation. *Lasers in medical science*. 2012;27(1):169-79.
30. Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S, Jr. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *The Laryngoscope*. 1999;109(6):949-53.
31. van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JL. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol*. 2005;41(1):31-7.
32. Moura MD, Haddad JP, Senna MI, Ferreira e Ferreira E, Mesquita RA. A new topical treatment protocol for oral hairy leukoplakia. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2010;110(5):611-7.
33. Montebugnoli L, Frini F, Gissi DB, Gabusi A, Cervellati F, Foschini MP, et al. Histological and immunohistochemical evaluation of new epithelium after removal of oral leukoplakia with Nd:YAG laser treatment. *Lasers in medical science*. 2012;27(1):205-10.
34. Moura MD, Guimaraes TR, Fonseca LM, de Almeida Pordeus I, Mesquita RA. A random clinical trial study to assess the efficiency of topical applications of podophyllin resin (25%) versus podophyllin resin (25%) together with acyclovir cream (5%) in the treatment of oral hairy leukoplakia. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007;103(1):64-71.
35. Gooris PJ, Roodenburg JL, Vermey A, Nauta JM. Carbon dioxide laser evaporation of leukoplakia of the lower lip: a retrospective evaluation. *Oral Oncol*. 1999;35(5):490-5.
36. Rodrigues T.L.C. CLJ, Sampaio M.C.C., Rodrigues F.G., Costa A. Leucoplasias bucais: relação clínico-histopatológica. *Pesqui Odontol Bars*. 2000;14(4):357-61.
37. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol*. 1998;34(4):270-5.
38. Gorsky M, Epstein JB. The effect of retinoids on premalignant oral lesions: focus on topical therapy. *Cancer*. 2002;95(6):1258-64.
39. Epstein JB, Gorsky M. Topical application of vitamin A to oral leukoplakia: A clinical case series. *Cancer*. 1999;86(6):921-7.
40. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International*

Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. 2008;37(2):63-9.

41. Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Mosse CA, Akram S, Hopper C. Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia. *Lasers in surgery and medicine*. 2011;43(3):192-9.

42. Silverman S, Jr., Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1997;84(2):154-7.

43. Silverman S, Jr., Sugerman PB. Oral premalignancies and squamous cell carcinoma. *Clinics in dermatology*. 2000;18(5):563-8.

44. Sugar L, Banoczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *Bulletin of the World Health Organization*. 1969;41(2):289-93.

45. Lima JS, Pinto Ddos S, Jr., Sousa SO, Correa L. Oral leukoplakia manifests differently in smokers and non-smokers. *Brazilian oral research*. 2012;26(6):543-9.

46. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2003;14(1):47-62.

47. Gomes C.C. GRS. Oral leukoplakia: What is achieved by surgical treatment? *Annals of Oral Maxillofacial Surgery*. 2013;1(1):9.

48. Deppe H, Mucke T, Hohlweg-Majert B, Hauck W, Wagenpfeil S, Holzle F. Different CO2 laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: a 10-year follow-up. *Lasers in medical science*. 2012;27(1):59-63.

49. Amagasa T. YM, Ishikawa H. Oral Leukoplakia Related to Malignant Transformation. *Oral Science International*. 2006;3(2):45-55.

ANEXOS

A

DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

27/05/2014

Sara Carvalho
O / A investigador(a)

PARECER
(Entrega do trabalho final de Monografia)



Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pelo(a)
Estudante Luisa Fabiana Silva Cardalho
com o título: Leucoplásia oral e índices de recorrência - revisão sistemática.
está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e
encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

27/05/2014

O(A) Orientador(a)

Italo Lf

U. PORTO



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO